UNIVERSITE DE MONTPELLIER N° 228

FACULTÉ DE PHARMACIE

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE de L'AGGLUTININE ET DE LA SENSIBILISATRICE DANS LE SÉRUM DES TUBERCULEUX

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 2 Mai 1934

PAR

Mlle CAMBOULIVES

POUR OBTENIR le DIPLOME de DOCTEUR de L'UNIVERSITÉ (Mention Pharmacie)

JURY
MM. HOLLANDE, profess., président.
FONZES-DIACON, doyen, prof. } *Assesseurs*
JUILLET, professeur.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1

1934

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE DE L'AGGLUTININE ET DE LA SENSIBILISATRICE DANS LE SERUM DES TUBERCULEUX

UNIVERSITE DE MONTPELLIER N° 228

FACULTÉ DE PHARMACIE

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE de L'AGGLUTININE ET DE LA SENSIBILISATRICE DANS LE SÉRUM DES TUBERCULEUX

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
Mai 1934

PAR

Mlle CAMBOULIVES

POUR OBTENIR le DIPLOME de DOCTEUR de L'UNIVERSITÉ (Mention Pharmacie)

JURY
MM. HOLLANDE, profess., président.
FONZES-DIACON, doyen, prof.
JUILLET, professeur.
Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DE SAUVAGES, 1

1934

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

Fonzes-Diacon (✻, I. P. ✿, O. ⚕). *Doyen.*
P.-J. Tarbouriech (✻, I. P. ✿) .... *Assesseur.*
Leblaye (A. ✿) ..... *Secrétaire.*

PROFESSEURS

MM.

Fonzes-Diacon (✻, I. P. ✿, O. ⚕)..	*Chimie minérale.*
A. Astruc (O. ✻, I. P. ✿)	*Pharmacie galénique et industrielle.*
P. Hollande (I. P. ✿)	*Zoologie et microbiologie.*
P.-J. Tarbouriech (✻, I. P. ✿)	*Chimie organique.*
A. Juillet (I. P. ✿)	*Botanique et matière médicale.*
A. Faucon (O. ✻, I. P. ✿, ⚕, C. ✠, G. O. ✠).....	*Pharmacie chimique.*
E. Canals (I. P. ✿)	*Physique.*
M. Mousseron	*Chimie analytique et toxicologie.*

DOYEN HONORAIRE

M. G. Massol (✻, I. P. ✿, M. A.)

PROFESSEUR HONORAIRE

M.

F. Jadin (O. ✻, I. P. ✿), Doyen hon. de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

CHARGÉS DE COURS

MM.

Fonzes-Diacon (✻, I. P. ✿, O. ⚕)..	*Toxicologie.*
A. Astruc (O. ✻, I. P. ✿)	*Hydrologie.*
P. Hollande (I. P. ✿)	*Zoologie.*
F.-J. Tarbouriech (✻, I. P. ✿)	*Chimie biologique.*
A. Juillet (I. P. ✿)	*Botanique.*
A. Faucon (O. ✻, I. P. ✿, ⚕, C. ✠, G. O. ✠).....	*Fonctions en chimie organique.*
Moye, Doyen honoraire Faculté de Droit (✻, I. P. ✿)	*Législation pharmaceutique.*

AGRÉGÉ

M. P. Jaulmes, chargé d'Agrégation

CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. Farré (I. P. ✿).....	*Chimie et Pharmacie.*
Daubian Delisle (✻, I. P. ✿)	*Physique.*
Susplugas	*Histoire naturelle.*

Nota. — *La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

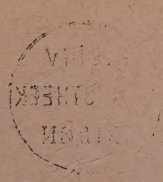
A MON PERE ET A MA MERE

en témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MES FRERES ET A MES BELLES-SŒURS

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS



AVANT - PROPOS

Avant de présenter notre travail aux lecteurs, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à M. le Professeur A Ch. Hollande, pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé à notre entrée au laboratoire de microbiologie à la Faculté de Pharmacie.

Grâce à ses nombreux conseils et à la sollicitude qu'il nous a prodigués, nous avons pu mener à bonne fin ce travail. Nous l'en remercions bien vivement.

Nos remerciements vont également à M. le Doyen Fonzes-Diacon, qui a toujours été très bienveillant pour nous.

Nous remercions M. le professeur Juillet, qui a bien voulu faire partie du jury de la présente thèse.

Notre reconnaissance va également à Mme A. Ch. Hollande, Chef des travaux pratiques de bactériologie, pour les conseils éclairés qu'elle nous a toujours donnés, et à Mlle J. Penn, qui nous aida sans cesse avec bienveillance.

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE DE L'AGGLUTININE ET DE LA SENSIBILISATRICE DANS LE SERUM DES TUBERCULEUX

INTRODUCTION

LE SERO-DIAGNOSTIC EN TUBERCULOSE ET LA RECHERCHE DE LA SENSIBILISATRICE APERÇU HISTORIQUE

Les bacilles de Koch, comme tous les microbes qui sont introduits dans un organisme sensible ou naturellement réfractaire à l'infection, lorsqu'ils n'entraînent pas une infection ou une intoxication rapidement mortelles, provoquent la formation d'anticorps. Ceux-ci sont de différentes sortes : agglutinines, sensibilisatrices, opsonines, précipitines ; leur mise en évidence peut aider au diagnostic de la maladie.

Ce fut en 1889, que Charrin et Roger constatèrent le phénomène de l'agglutination des microbes, en cultivant le bacille pyocyanique en présence de son antisérum. De semblables observations furent faites, deux ans plus tard, par Metschnikoff avec le pneumocoque. En 1895, Bordet, expérimentant le phénomène de Pfeiffer (phénomène de la lyse microbienne) récemment découvert par ce dernier (1894), observait encore que les vibrions cholériques, avant d'être réduits en granules, se réunissaient en amas.

En juillet 1896, Widal et Sicard démontrèrent que l'agglutination n'était pas, comme le pensait Grübber, une réaction, à proprement parler, d'immunité, mais bien plutôt une réaction d'infection. Les auteurs, à la suite de leurs expérimentations, préconisèrent le procédé de l'agglutination comme méthode de recherche pour le diagnostic des diverses maladies infectieuses.

La méthode du séro-diagnostic de Widal fut surtout employée pour le bacille typhique. Son application au diagnostic de la tuberculose fut relativement tardive, et nécessita une préparation particulière de bacilles de Koch. Tandis que les bacilles typhiques, en culture sur milieux solides ou liquides, se présentaient sous forme d'éléments parfaitement homogènes et émulsionnables dans l'eau physiologique, les bacilles de Koch, dans les cultures liquides ou solides, poussaient, soit sous la forme d'un voile gras difficilement dissociable, soit sous celle d'écailles constituées par des éléments microbiens solidement agglomérés entre eux ; une telle agglomération des bacilles rendait le séro-diagnostic impossible.

En 1898, la découverte de cultures liquides homogènes du bacille tuberculeux, par S. Arloing et P. Courmont permit un test microbien agglutinable. Le milieu le plus favorable pour l'obtention de la culture homogène du bacille de Koch est, suivant S. Arloing et P. Courmont, le bouillon de bœuf peptoné à 10 % et glycériné à 6 %. Ce bouillon est introduit dans un ballon à fond plat et de forme cylindrique, qui doit être à moitié rempli ; on l'ensemence avec une émulsion de microbes en bouillon, obtenue primitivement par agitation des colonies de bacilles ayant poussé sur pomme de terre glycérinée ; la culture

doit être agitée chaque jour. D'après les auteurs, ce sont les cultures de huit à dix jours qui conviennent le mieux pour la recherche de la séro-réaction ; si l'on emploie une culture datant de plus de quinze jours, l'adjonction du sérum agglutinant n'éclaircit qu'incomplètement le liquide, à moins que le pouvoir du sérum ne soit très puissant. Il est à noter qu'avant Arloing, Ferran (1898), dans une note à l'Académie, avait déjà donné un procédé d'obtention d'une culture homogène du bacille de Koch, bien voisine de celle d'Arloing ; toutefois, cet auteur n'avait pas songé à son application au séro-diagnostic de la tuberculose.

S. Arloing et P. Courmont ont étudié la réaction d'agglutination du bacille tuberculeux en présence du sérum et du liquide pleural des tuberculeux.

Dès le début de leurs études, il leur apparut que la réaction d'agglutination avait une valeur clinique incontestable. Sur 100 sujets tuberculeux cliniquement établis, 92 présentaient des agglutinines dans leur sérum ; pour 69 malades, le titre variait entre 1/10e et 1/20e ; pour 23 autres, il était de 1/5e ; chez certains malades à lésions pleurales avancées, 95,5 réagissaient positivement. La réaction se montre, en général, négative, dans les cas de tuberculose avancée ; en tuberculose chirurgicale, 50 % seulement des malades examinés donnaient une réaction positive.

S. Arloing et P. Courmont pensent que le séro-diagnostic de la tuberculose sera toujours plus délicat à faire que celui de la fièvre typhoïde; « il exigera, disent-ils, des mains exercées, usant toujours des mêmes procédés, dans des conditions identiques ».

Malgré les difficultés reconnues, de très nombreux auteurs confirmèrent les résultats d'Arloing et Courmont.

En Allemagne Bendix ; en France Ferré, Mongour et Buard (1899) mentionnent qu'il est préférable de ne tenir compte que des résultats positifs observés avant la sixième heure qui suit le mélange du sérum avec la culture microbienne ; une fois ce temps écoulé, selon ces données, tous les sérums seraient plus ou moins capables d'agglutiner le bacille de Koch. En 1901, Monnayon propose de faire la réaction extemporanément par le procédé du sang desséché.

Buard en 1900, et Descos, en 1902, ont étudié la réaction d'agglutination du bacille de Koch avec le sérum du sang de l'enfant ; Froment, en 1903, l'a fait chez le vieillard ; en 1899, Rothamel l'étudia chez les tuberculeux cachectiques ; à Lyon, Clément (1900) examina son comportement dans divers cas de tuberculose chirurgicale. Feitu, la même année, la recherchait dans les épanchements tuberculeux. A Lille, Mosny Carrière (1901) remarquait qu'il n'y a pas de relation entre le pouvoir agglutinant et les modifications leucocytaires. A Marseille, Hawthorn (1903) constatait que le taux d'agglutination peut s'élever au-dessus de 1/30 et même atteindre 1/50, dans le cas de tuberculose peu grave au début. Lagriffoul, Sabaréanu et Salomon, etc... confirmèrent la plupart des résultats déjà obtenus.

Un des points importants de la technique a été d'obtenir un test microbien non auto-agglutinable et facilement agglutinable par le sérum des tuberculeux. Plusieurs auteurs ont, dans ce but, cherché à modifier le mode de préparation de la culture homogène ; ils ont, à cet effet, préparé des émulsions bacillaires suivant diverses techniques. C'est ainsi que Romberg (1901) et Koch (1901) remplacèrent la culture homo-

gène d'Arloing par une émulsion de bacilles de Koch desséchés et broyés. De telles poudres sont difficiles à préparer et dangereuses à respirer ; d'après la technique des auteurs, cette méthode nécessite une assez grande quantité de sérum ; en outre, l'obtention des résultats réclame un temps assez long.

En 1903, Hawthorn, partant d'une culture homogène en bouillon glycériné d'Arloing, parvient à obtenir, en 48 heures, et sans aucunement agiter le matras, une culture formée de bacilles tuberculeux directement émusionnés en eau salée peptonée à 2 % ; d'après lui, avec une telle émulsion microbienne, la séro-réaction réussirait aussi bien qu'en présence de la culture homogène d'Arloing ; par contre, Vincent, en faisant des réactions d'agglutination comparativement avec des sérums tuberculeux et des sérums non tuberculeux, au moyen du test d'Hawthorn, constata que l'on obtenait, dans les deux cas, des résultats positifs aux dilutions de 1 : 30 et 1 : 40. La culture en eau salée peptonée d'Hawthorn ne pouvait donc être utilisée pour le séro-diagnostic.

En 1904, Wright et Douglas ont proposé de faire une émulsion de bacilles tuberculeux dans de l'eau distillée additionnée de 0 cc. 5 d'acide phénique ; dans de telles conditions, il ne se produisait point d'auto-agglutination, alors que, d'après eux, l'eau salée à 8 0/00 pouvait provoquer parfois une agglutination spontanée des microbes.

En 1906, Léon Karwacki et Vitold Benni se sont servis pour la séro-réaction d'une race de bacilles tuberculeux dont ils avaient cherché à renforcer le pouvoir agglutinant en les repiquant successivement sur pommes de terres durant une année. Pour l'utilisation de tels bacilles, en vue de la recherche des agglu-

tinines, ceux-ci étaient, en dernier lieu, ensemencés sur de la gélose inclinée, coulée dans de grands tubes, offrant environ 40 cm² de surface d'ensemencement ; au dixième jour, la culture était lavée et agitée au contact de 100 cc. d'eau physiologique phéniquée à 5 % (liquide de Koch). Les microbes ainsi émulsionnés dans le liquide de Koch constituaient, selon les auteurs précédents, un test microbien avantageux. Depuis ces époques, assez lointaines, de nouveaux essais pour l'obtention de divers tests microbiens, ont été effectués ; les résultats enregistrés ne se sont guère montrés supérieurs à ceux de la culture homogène d'Arloing.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur des résultats fournis par la réaction d'agglutination du bacille tuberculeux au contact du sérum des malades. C'est ainsi que Fraenkel (1900), Beck et Mme Rabinowitch (1900), Dieudonné Lubowski, Meisser et Horcicka (1900) considèrent cette réaction comme dénuée de toute valeur pratique. De même, De Nobele et Beyer mettent en doute la valeur de la réaction, à cause de son inconstance, voire même de son manque de spécificité aux faibles dilutions de 1/10 et 1/20.

Comparativement ou parallèlement à la séro-réaction, on a utilisé pour le diagnostic de la tuberculose la méthode de la déviation du complément, destinée à mettre en évidence, dans le sérum des malades, la présence ou l'absence de la sensibilisatrice. Plusieurs procédés de préparation de l'antigène tuberculeux, nécessaire à cette réaction, ont été mentionnés.

Widal et Lesourd, en 1901, furent les premiers auteurs à effectuer la réaction de fixation du complément avec les sérums des tuberculeux ; ils employèrent comme antigène la culture homogène d'Arloing

et Courmont ; à peu près à la même époque, Camus et Pagniez étudièrent la possibilité d'obtenir la réaction en utilisant comme antigène une tuberculine précitée. En 1906, Wassermann et Brucke ne trouvent d'anticorps que dans le sérum des tuberculeux traités par la tuberculine ; Wolf et Hans Mushan (1908) utilisèrent à nouveau la tuberculine de Koch. Bezançon et de Serbonnes (1909), soit avec de la tuberculine brute, soit avec une émulsion de bacilles de Koch, obtenue à partir de bacilles humains broyés, parviennent à déceler la sensibilisatrice dans les deux tiers des cas cliniques observés par eux ; avec de tels tests les auteurs ne rencontrent que très rarement une réaction positive ; la réaction leur apparaît peu sensible et difficile à mettre en évidence ; souvent même, pour des causes accessoires, telle la digestion, celle-ci devient négative.

Ce n'est qu'en 1911, que Calmette et Massol, utilisant un antigène tuberculeux spécialement préparé par eux, obtinrent des résultats favorables. Il fut tout d'abord préparé un antigène comme suit : 5 grammes de bacilles tuberculeux bien lavés, pesés à l'état sec, étaient mis à macérer au bain-marie (à 65° pendant 48 heures) ; dans la suite, ils étaient émulsionnés dans un litre d'eau, et finalement, après filtration *sur papier*, étaient concentrés par le vide à 100 centimètres cubes ; un tel antigène, nommé B_1 par les auteurs, ne décelait la sensibilisatrice que dans peu de sérums de malades. Calmette et Massol eurent alors l'idée de traiter l'extrait bacillaire précédent, non plus avec de l'eau distillée, mais avec une solution de peptone de Witte à 10 %, dans l'eau distillée. Après 48 heures de macération à 65°, puis filtration, les auteurs obtinrent un nouvel antigène B_2. Cet antigène s'est montré bien supérieur à l'antigène B_1 et permit d'obtenir la

déviation de la sensibilisatrice chez beaucoup de malades. Armand Delille, Rist et Vaucher (1913), ayant repris les travaux de Calmette et Massol, arrivèrent à des résultats identiques à ceux des auteurs. D'une manière générale, on peut dire actuellement que chez les tuberculeux avérés, l'antigène B_2 donne 92 % de résultats positifs (84 % déviation complète et 8 % déviation partielle) ; avec l'antigène B_1, on n'obtient, dans les mêmes conditions, que 45 % de résultats positifs (20 % déviation complète et 25 % déviation partielle). Il est à mentionner que, comparativement, la tuberculine brute ne permet que 34 % de réactions positives (4 % déviation complète et 30 % déviation partielle). L'antigène B_2 semble fournir des résultats d'une réelle valeur, comme élément de contrôle, dans le diagnostic de la tuberculose.

De son côté, Besredka (1913) a utilisé comme antigène, une préparation spéciale, résultant d'une culture de bacilles tuberculeux sur un milieu à base d'œuf de poule ; c'est, en réalité, une sorte de tuberculine obtenue dans un bouillon à l'œuf, sans addition de glycérine ou de peptone. En même temps que Besredka, Debains et Jupille (1914), puis Kuss, Leredde et Rubinstein (1914), ont étudié la valeur de l'antigène à l'œuf. Quelle que soit la forme clinique de la tuberculose constatée, l'antigène de Besredka fixe l'alexine en présence du sérum des tuberculeux dans 89 % des cas. La réaction se montre très sensible ; elle correspondrait toujours à des lésions bacillaires en évolution.

Employant une émulsion en eau physiologique de bacilles tuberculeux humains, ayant cultivé sur pomme de terre, Elisabeth T. Fraser a obtenu, en 1913, sur 13 sérums de malades tuberculeux, 8 réactions de

fixation positives ; dans les mêmes conditions, 8 sérums de malades non tuberculeux donnent 8 réactions négatives.

En 1915, Stimson prépara un antigène donnant une réaction positive dans les cas avancés de tuberculose ; il l'obtenait en précipitant par l'alcool une suspension vivante de bacilles de Koch ; après dessication par le vide, le résidu alcoolique était dissous dans de l'eau salée.

En 1916, Deycke et Much, cherchant à extraire les diverses substances antigéniques du bacille tuberculeux, préparèrent des « antigènes partiels », en traitant les bacilles tuberculeux successivement par du chlorure de benzoïle, de la potasse et de l'acide lactique à 1 %. D'après les différents travaux qui ont été effectués ultérieurement, il ne semble pas qu'on doive attribuer à ces divers antigènes partiels une valeur antigénique particulière, tout au moins pour le diagnostic de la maladie.

De leur côté, Borrel et Boez, en 1920, utilisèrent comme antigène des bacilles broyés dans un appareil à perles, et obtinrent ainsi 73,8 % de résultats positifs. Tandis que les formes scléreuses, apyrétiques, stationnaires ou à évolution bénigne, donnaient avec un tel antigène des résultats négatifs, les formes évolutives se traduisaient par des réactions positives.

C'est également en 1920, que Nègre et Boquet préparèrent, pour la première fois, leur antigène tuberculeux bien connu ; ils s'inspirèrent, à cet effet, du principe de la méthode précédente de Stimson et de celle de Bordet et de Ruelens, employée pour l'obtention de l'antigène syphilitique. Après traitement par l'acétone, les bacilles tuberculeux étaient simplement épuisés par l'alcool éthylique à 96°, à raison de un centi-

gramme de poudre microbienne pour un centimètre cube d'alcool. Un tel alcool, séparé des corps bacillaires par filtration ou décantation, était dilué dans l'eau physiologique. La solution opalescente qui se forme ainsi constitue l'antigène tuberculeux proprement dit. En 1921, ces auteurs, ayant remplacé l'alcool éthylique par l'alcool méthylique, virent le pouvoir antigénique de leur extrait s'augmenter.

A partir de cette époque, de nombreux travaux ont été effectués, soit avec l'antigène méthylique de Negre et Boquet seul, soit comparativement avec ce dernier et l'antigène à l'œuf de Besredka. Les réactions de déviation obtenues en présence de ces deux antigènes sont considérées, par la plupart des auteurs, comme fournissant des résultats très probants en tuberculose évolutive ; elles auraient toutefois l'inconvénient de fournir parfois des résultats positifs avec le sang des syphilitiques et des impaludés. Les recherches de Wassermann (1923) ont tenté d'éviter cet écueil. En mettant les bacilles tuberculeux à digérer au contact de la tétraline (qui est un dérivé de la naphtaline), puis reprenant le résidu par l'éther et le desséchant, Wassermann a obtenu la poudre qui constitue son antigène. Pour l'emploi, celle-ci est émulsionnée à la dose de 0 gr. 1 pour 10 centimètres cubes d'eau physiologique ; l'addition de 10 % de lécithine en augmente l'activité. En présence des sérums de syphilitiques, l'antigène de Wassermann ne dévierait pas l'alexine. D'après l'auteur, l'activité de son antigène serait encore fortement augmentée, en lui ajoutant de la cholestérine ; une telle opération ne saurait être toutefois recommandée, car elle peut, parfois, amener des résultats positifs avec les sérums de syphilitiques, résultats que ne fournit pas l'antigène té-

traline-lécithine. Notons, toutefois, que, pour WATANAKE (1925) et THOMAS (1925), l'antigène à l'œuf de BESREDKA serait supérieur à celui de WASSERMANN et le pourcentage des réactions positives chez les syphilitiques serait sensiblement le même pour les deux antigènes.

Voici encore quelques données se rapportant à la préparation de quelques autres antigènes tuberculeux, proposés pour la recherche de la sensibilisatrice du sérum des malades. En 1923, SELLERS utilise pour ses recherches l'antigène de WANG, qui n'est que le résidu obtenu après des extractions répétées et alternatives d'alcool, de chloroforme et d'éther sur sept souches de bacille de Koch : six humaines et une bovine ; un tel antigène a été reconnu moins sensible (10 % de réactions positives) que l'antigène à l'œuf employé simultanément. BÉRARDI (1927) emploie l'antigène de NEUBERG et KLOPSTOCK ; celui-ci est constitué par une solution de benzoate de soude à 20 %, dans laquelle des bacilles tuberculeux ont séjourné deux semaines à 60°. Pour l'emploi, on dilue la solution précédente à 1 pour 10, en eau physiologique ; cette dilution doit être effectuée après centrifugation de la solution de benzoate. SCHULTE et TIGGER (1927), ont comparé l'antigène de NEUBERG et KLOPSTOCK à l'antigène à l'œuf de BESREDKA ; les résultats qu'ils obtiennent sont à peu près identiques dans les deux cas.

Les recherches de LYDIA RABINOWITCH et KEMPNER (1927) ont confirmé ces données, à la suite de leurs expérimentations.

D'après ce rapide exposé, on constate que les essais effectués pour obtenir un bon antigène tuberculeux ont été nombreux ; il apparaît, à la lecture des observations, que ce sont surtout les phosphatides, qui, liés

sans doute à des protéides, possèdent le meilleur pouvoir antigénique pour déceler les sensibilisatrices du sérum des tuberculeux (cf. Negre et Boquet : l'antigénothérapie, 1932).

En effet, selon Baldin Lucke (1917), les cires, extraites des bacilles de Koch, n'auraient aucune propriété antigénique ; il en serait de même pour les graisses des bacilles tuberculeux, selon Burger et Möller (1917).

Il est à remarquer que les bacilles para-tuberculeux donnent, eux aussi, un extrait alcoolique dont la fonction antigène est bien voisine de celle des bacilles tuberculeux vrais. Ceci découle des expériences de Valtis, effectuées en 1922. Dans ces expériences, l'antigène para-tuberculeux était constitué par un extrait méthylique de corps microbiens (bacille de la fléole), préalablement traités par l'acétone. Comparativement, Valtis se servit pour ses recherches sur la déviation des sensibilisatrices, de l'antigène de Negre et Boquet et de l'antigène à l'œuf de Besredka ; des résultats obtenus, Valtis conclut que les pouvoirs antigéniques des antigènes méthyliques para-tuberculeur, sont homologuables qualitativement, mais non quantitativement.

Résumant les diverses recherches se rapportant à la mise en évidence des anticorps dans un sérum tuberculeux, nous pouvons dire que les méthodes qui sont basées, soit sur l'agglutination du bacille tuberculeux, soit sur la déviation du complément au contact de la sensibilisatrice mise en présence d'un antigène approprié (antigène de Besredka en antigène de Nègre et Boquet), permettent d'effectuer un diagnostic précis de la tuberculose en évolution.

Selon Paul Courmont, il apparaît, toutefois, que la

séro-réaction agglutinante possède, à l'inverse de la réaction de déviation de l'alexine, une plus grande valeur pour le pronostic et l'étude de l'évolution de la tuberculose-maladie. « Bien que de technique délicate, la réaction d'agglutination serait une réaction plus sensible ; elle permettrait de déceler un reliquat de tuberculose, ou même plus simplement l'imprégnation bacillaire de l'adulte ; la réaction de déviation du complément donnerait des résultats positifs, surtout dans les formes graves de la tuberculose ».

Le résultat des recherches que nous allons exposer paraît venir à l'appui de telles données.

La présente étude se rapporte à la mise en évidence de la richesse en agglutinines et en sensibilisatrices des sérums de tuberculeux, en présence d'un test microbien particulier.

L'émulsion de bacilles de Koch, que nous avons utilisée à cet effet, représente un jeune stade de l'évolution du *Mycobactérium tuberculosis*, isolé et cultivé, en 1931, sur un milieu particulier (gélose séro-glycérinée-glucosée), par M. le Professeur A. Ch. Hollande et Mme G. Hollande ; sur un tel milieu, les jeunes bacilles tuberculeux se développent en 24-48 heures. A un tel stade, les bacilles de Koch s'émulsionnent très facilement dans l'eau physiologique et l'eau ordinaire ; l'émulsion obtenue est très stable.

Dans nos recherches sérologiques, notre test microbien était constitué par une émulsion de 40.000.000 de ces bacilles par centimètre cube en eau physiologique (NaCl 7 gr. 50, eau distillée 1.000 cc.).

Nous avons divisé notre étude en cinq chapitres.

Dans un premier chapitre, nous donnons l'exposé des techniques que nous avons utilisées pour la mise en évidence des agglutinines du sérum des malades et la recherche des sensibilisatrices par la méthode de Bordet-Gengou (déviation du complément).

Dans un second chapitre, nous étudions l'action modificatrice de divers agents physiques ou chimiques sur la fonction antigénique de nos éléments microbiens. Toutes les réactions sérologiques dont nous rappelons les résultats dans ce travail ont été effectuées sur des microbes vivants.

Dans le chapitre III, nous mentionnons les données fournies par la séro-agglutination des sérums de divers malades tuberculeux (tuberculose cutanée, osseuse, pulmonaire).

Le chapitre IV est consacré à la déviation du complément, établie au contact de notre test microbien en présence des sensibilisatrices des sérums des malades. Nous avons pu, dans quelques cas, comparer nos résultats avec ceux fournis par l'antigène méthylique de Boquet et Nègre. Quelques observations se rapportant au pouvoir agglutinant antibacillaire des sérums syphilitiques sont ici mentionnées.

A la fin de ce travail, nous exposons les conclusions que nous croyons pouvoir dégager de notre étude.

CHAPITRE PREMIER

METHODES ET TECHNIQUES

I. — Origine de la culture

Nous avons utilisé comme culture de tuberculose homogène, une souche de bacilles de Koch, type humain, envoyée par M. le Professeur Arloing. Les éléments bactériens de cette souche avaient été repiqués le 24 mars 1931, sur le milieu de Sabouraud glycériné, glucosé et additionné de 1/20e de sérum de bœuf ; la culture qui servit de point de départ était devenue, par vieillissement, visqueuse et filante.

La souche fut, au début, entretenue par des repiquages successifs, tous les cinq ou six jours, sur le milieu précédent glucosé à 1 % et glycériné à 5 %. Ultérieurement, le bacille s'adaptant au milieu, se développa rapidement et put être repiqué tous les trois ou quatre jours à partir du mois de février 1932.

Voici les différents modes de technique que nous avons suivis au cours de nos recherches ; ils se rap-

portent à la préparation du milieu Sabouraud modifié, à l'obtention de l'émulsion microbienne, à la séro-agglutination et à la mise en évidence de la sensibilisatrice (Méthode de CALMETTE-MASSOL).

II. — PRÉPARATION DU MILIEU SABOURAUD GLUCOSÉ A 1 % ET GLYCÈRINÉ A 5 %

Le milieu utilisé renferme :

Glucose	2 gr.
Peptone	2 gr.
Gélose	3 gr. 60
Glycérine	10 gr.
Eau de source	200 cc.

On fait macérer la gélose douze heures dans l'eau de source ; on ajoute alors le glucose, la peptone et la glycérine. Le tout est porté à 120° à l'autoclave, on filtre à chaud sur filtre Chardin après agitation de la masse. On répartit en tubes, que l'on stérilise à 115° ; incliner les tubes avant le refroidissement.

III. — EMULSION MICROBIENNE DESTINÉE AUX RÉACTIONS D'AGGLUTINATION ET DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT

L'émulsion microbienne est effectuée en sérum physiologique à 7 gr. 50 0/00 stérile, à partir d'une culture de trois jours, obtenue sur Sabouraud glucosé à 1 % et glycériné à 5 %.

Il est à remarquer :

a) que les éléments microbiens s'émulsionnent très facilement dans le sérum physiologique ;

b) que l'émulsion obtenue demeure parfaitement

stable et homogène pendant plusieurs jours. C'est là, une condition essentielle pour l'agglutination.

Le bacille de Koch émulsionné est faiblement acido-résistant et ne présente qu'un ou deux granules fortement acido-résistants, généralement médians. Colorés aux éosinates du bleu de méthylène de Hollande, les microbes offraient les caractères cytologiques du type figuré en 65, 67, 68, planche VIII, du mémoire de A. Ch. Hollande et Mme G. Hollande (1931).

Dans la pratique, au cours des diverses réactions effectuées, nous obtenons la concentration désirée de l'émulsion microbienne, en la comparant avec un test d'opalescence, primitivement établi suivant la technique de coloration au bleu de Nil, établie en 1928 par A. Ch. Hollande et Mlle G. Crémieux (numération à l'hématimètre). La concentration a été fixée à 40 millions de bacilles par centimètre cube.

IV. — Numération du bacille de Koch, par la coloration au bleu de Nil, suivant le procédé de A. Ch Hollande et Mlle G. Crémieux

Pour effectuer la numération de l'émulsion bacillaire, nous prélevons 1 cc. de cette émulsion et la plaçons dans un tube à hémolyse ; nous la portons 25 minutes à l'autoclave à 120°. Nous ajoutons, à froid, 1 cc. d'eau distillée renfermant II gouttes d'une solution récente de chlorhydrate de bleu de Nil (Grübber) à 0,50 % (pipette Pasteur donnant 40 gouttes au cc.). Nous laissons en contact dix minutes, et nous déposons ensuite une goutte de ce liquide dans la cuve de l'hématimètre de Malassez, pour en faire la numération ; les bacilles, qui ne doivent pas être plus

de 10 par carré, sont fortement colorés en bleu et peuvent être comptés sans peine. Si l'émulsion est trop concentrée, on peut opérer sur des dilutions au 1/5, au 1/10, au 1/20, etc. D'après le nombre moyen de microbes trouvé à l'hématimètre, à la suite de plusieurs lectures consécutives, on obtient le taux microbien, par une dernière dilution de l'émulsion primitive, au moyen de la quantité voulue de centimètres cubes de liquide physiologique.

V. — Technique de l'agglutination

Pour effectuer la réaction d'agglutination du bacille tuberculeux, nous nous sommes inspirée de la technique indiquée récemment par A.-Ch. Hollande et Mlle J. Penn (compte rendu de la séance de la Société de Biologie du 24 juin 1933).

a) *Obtention des sérums.* — Tout d'abord le sang du malade (10 cc. environ), était prélevé par ponction veineuse avec une seringue stérile, le malade étant à jeun. Le sang était mis à coaguler à la glacière. La réaction d'agglutination pouvait être effectuée le jour même ou le lendemain sans qu'il y eut de variations dans le taux d'agglutination.

Dans une première série de tubes à hémolyse, nous préparons les dilutions successives et croissantes des sérums des malades à examiner ; ces dilutions sont faites en eau physiologique stérile à 7 g. 50 0/00 de NaCl aux taux de :

1/2 1/3 1/4 1/5 1/6 1/7

Dans une deuxième série de tubes à hémolyse, nous établissons la réaction en mettant dans le premier tube 0cc, 1 de sérum pur et dans les suivants

Occ, 1 des dilutions précédentes, auxquels nous ajoutons respectivement à l'aide de pipettes graduées stériles Occ, 9 de l'émulsion microbienne ; nous obtenons ainsi comme dilutions définitives, les taux de :

1/10 1/20 1/30 1/40 1/50 1/60 1/70

Cette dernière série de tubes, à laquelle nous avons adjoint un tube témoin du sérum à la plus forte dilution et un tube témoin de l'émulsion microbienne, est portée à l'étuve à 37 degrés, les tubes étant maintenus droits. Les lectures des résultats sont effectuées simultanément à la dix-huitième heure et à la vingt-quatrième heure.

b) Annotation et interprétation des résultats. — Pour une agglutination totale, (le liquide étant totalement éclairci et les microbes complètement déposés au fond du tube), nous marquons + + + + + ; si l'agglutination est presque totale, nous notons + + + + - - ; une agglutination de plus en plus faible est mentionnée par les signes respectifs + + + - - ; + + - - - ; + - - - - ; le signe — indique une agglutination nulle. Seules, sont considérées comme positives, dans l'exposé de nos recherches, les agglutinations marquées + + + + +.

Nous avons constaté que le tube témoin de l'émulsion microbienne restait parfaitement homogène, sans la moindre floculation, après un séjour de plus de 48 heures à l'étuve, il est à noter que la culture homogène d'Arloing, préalablement conservée à la glacière, flocule fréquemment dans les mêmes conditions, après un séjour de plus de 6 heures à l'étuve à 37 degrés.

IV. — Technique de la déviation du complément pour la recherche des sensibilisatrices

Nous avons effectué la recherche des anticorps tuberculeux du sérum des malades en employant comparativement comme antigènes : l'émulsion hydro-alcoolique de Nègre et Boquet et l'émulsion en eau physiologique de nos bacilles tuberculeux. Pour la mise en évidence des sensibilisatrices du sérum des malades, nous nous sommes servie de la technique de Calmette-Massol, qui emploie des doses fixes d'antigène et d'anticorps avec des doses variables d'alexine diluée au 1/15. L'établissement de cette réaction nécessite la préparation et le titrage préalable des divers éléments qui doivent entrer en jeu, à savoir : les préparations d'hématies de mouton, de sérum hémolytique antiglobules rouges de mouton, le titrage du système hémolytique, la préparation et le titrage de l'alexine, la détermination des pouvoirs empêchants de l'antigène microbien et du sérum du malade.

a) Préparation des hématies :

Nous préparons les hématies à partir du sang de mouton recueilli dans un ballon de verre stérile contenant des billes de verre. On agite, au début, quelque temps, de façon à bien défibriner le sang frais ; le sang défibriné est alors mis à décanter dans des tubes à centrifuger. Les globules rouges sont lavés à trois reprises différentes, par centrifugation à l'eau physiologique à 9 gr. de NaCl pour 1000, afin de les débarrasser aussi complètement que possible du sérum. Après la dernière centrifugation, le liquide surnageant est décanté et, à l'aide d'une pipette gra-

duée, nous prélevons 1 cc. du culot formé par les hématies. Nous la portons dans une fiole d'Erlenmeyer contenant 19 cc. de sérum physiologique à 9 0/00 (l'eau physiologique à 7 gr. 5 0/00 favoriserait l'hémolyse des globules rouges). Nous avons ainsi une dilution de globules rouges au 1/20 que nous utiliserons lors de l'établissement de la réaction.

b) Préparation du sérum hémolytique. — Pour obtenir un bon sérum hémolytique spécifique vis-à-vis des hématies du mouton qui serviront à l'expérience, on inocule aseptiquement sous la peau d'un lapin un centimètre cube de ces hématies. Cette injection est répétée à la dose de 2 cc. au bout de cinq jours et une troisième fois à la dose de 2 cc, également cinq jours plus tard. On saigne le lapin à l'artère carotide, le cinquième jour après la dernière injection ; on laisse coaguler le sang aseptiquement et on sépare le sérum qui contient les hémolysines antiglobules rouges de mouton.

Pour nos réactions, nous avons utilisé le sérum hémolytique du commerce dilué au 1/10.

c) Titrage du système hémolytique

Pour le titrage du système hémolytique, nous opérons suivant les données figurées au tableau ci-dessous ; nous employons une dose d'alexine plus élevée que la dose minima active nécessaire à l'hémolyse de II gouttes d'une émulsion de globules rouges à 5 %.

Alexine au 1/15	Sérum hémolytique dilué au 1/100	Sérum physiologique à 9 0/00	hématies au 1/20	Résultats 1/4 h. à 37°	Résultats 1/2 h. à 37°
			gouttes		
0 cc. 5	0 cc. 1	1 cc. 9	II	Ho	Ht
0 cc. 5	0 cc. 2	1 cc. 8	II	Ht	Ht
0 cc. 5	0 cc. 3	1 cc. 7	II	Ht	Ht
0 cc. 5	0 cc. 4	1 cc. 6	II	Ht	Ht
0 cc. 5	0 cc. 5	1 cc. 5	II	Ht	H
0 cc. 5	0 cc. 6	1 cc. 4	II	Ht	Ht
0 cc. 5	0 cc. 7	1 cc. 3	II	Ht	Ht

Tube témoin d'alexine

0 cc. 5		2 cc.	II	Ho	Ho

Tube témoin du sérum hémolytique

	0 cc. 7	1 cc. 8	II	Ho	Ho

Comme CALMETTE et MASSOL conseillent d'utiliser, au cours de leur réaction, dix doses minima actives du sérum hémolytique, nous prendrons 0 cc. 1 du sérum hémolytique dilué au 1/10, étant entendu que 0 cc. 1 du sérum hémolytique dilué au 1/100 est la dose minima active qui donne l'hémolyse partielle au quart d'heure et l'hémolyse totale à la demi-heure en présence de la quantité de globules rouges employée (II gouttes de l'émulsion au 1/20), pour 0 cc. 5 d'alexine diluée au 1/15.

d) Préparation de l'alexine :

L'alexine est obtenue par ponction cardiaque au cobaye. Le sérum, exsudé du sang prélevé est dilué au 1/15 dans du sérum physiologique à 9 gr. de NaCl pour 1000 d'eau distillée. La technique de CALMETTE-MASSOL utilisant des doses croissantes d'alexine, à partir de la dose minima active, il est nécessaire de titrer l'alexine chaque fois que la réaction doit être effectuée.

Le titrage de l'alexine a été établi suivant les indications mentionnées au tableau ci-dessous :

e) Titrage de l'alexine :

Alexine au 1/15	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique au 1/10	hématies à 5 %	Résultats 1/4 h.	Résultats 1/2 h.
				gouttes		
0 cc. 05	2 cc. 35	1 heure d'étuve à 37°	0 cc. 1	II	Ho	Hp
0 cc. 1	2 cc. 3		0 cc. 1	II	Hp	Ht
0 cc. 2	2 cc. 2		0 cc. 1	II	Ht	Ht
0 cc. 3	2 cc. 1		0 cc. 1	II	Ht	Ht
0 cc. 4	2 cc.		0 cc. 1	II	Ht	Ht
0 cc. 5	1 cc. 9		0 cc. 1	II	Ht	Ht
0 cc. 6	1 cc. 8		0 cc. 1	II	Ht	Ht

Témoin d'alexine

0 cc. 6	1 cc. 9			II	Ho	Ho

Témoin du sérum hémolytique

	2 cc. 4		0 cc. 1	II	Ho	Ho

Soit, ici, 0 cc. 1 la dose minima active d'alexine diluée au 1/15.

f) Détermination du pouvoir empêchant de l'antigène microbien :

Nous avons déjà dit que l'antigène microbien dont nous nous sommes servie pour la réaction d'agglutination est une émulsion d'une forme jeune de bacilles de Koch en liquide physiologique de 7 g. 50 0/00.

Lors de la réaction, il importe de déterminer le pouvoir empêchant de cet antigène ; celui-ci est, en général, inexistant aux doses microbiennes employées (10 millions de B. K. par cent. cube).

Les données se rapportant à l'établissement de ce titrage sont mentionnées dans le tableau suivant :

Détermination du pouvoir empêchant de l'antigène

Alexine au 1/15	Antigène Emulsion microb. 40.000.000 de B. K. par cc.	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique	hématies au 1/20 gouttes	Résultats après 1/2 h. à 37°
0 cc. 1	1 cc.	1 cc. 3	1 heure à 37°	0 cc. 1	II	Ht
0 cc. 2	1 cc.	1 cc. 2		0 cc. 1	II	Ht
0 cc. 3	1 cc.	1 cc. 1		0 cc. 1	II	Ht
0 cc. 4	1 cc.	1 cc.		0 cc. 1	II	Ht

g) Détermination du pouvoir empêchant du sérum du malade :

Les sérums étudiés ont été obtenus par ponction directe de la veine au pli du coude. Pour chaque réaction, nous avons recherché le pouvoir empêchant du sérum utilisé, celui-ci ayant été, naturellement, inactivé au préalable en le portant une demi-heure à 56 degrés. Dans ce titrage, il est tenu compte des hémolysines naturelles pouvant exister dans le sérum des malades.

Titrage du pouvoir empêchant de l'anticorps

Alexine au 1/15	Anticorps (sérum du malade inactivé)	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique	hématies au 1/20 gouttes	Résultats après 1/2 h. à 37°
0 cc. 1	0 cc. 2	2 cc. 1	1 h. à 37°	0 cc. 1	II	Ht
0 cc. 2	0 cc. 2	2 cc.		0 cc. 1	II	Ht
0 cc. 3	0 cc. 2	1 cc. 9		0 cc. 1	II	Ht

h) Etablissement final de la réaction de Calmette-Massol *en présence de l'antigène microbien :*

Dans une série de tubes à hémolyse, on verse successivement les quantités indiquées au tableau ci-contre, à savoir :

Réaction de CALMETTE-MASSOL

N° des tubes	Antigène émulsion microbienne	Alexine au 1/15	Anticorps Sérum du malade inactivé	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique au 1/10	hématies à 5 %	Résultat 1/2 heure après à 37°
1	1 cc.	0 cc. 1	0 cc. 2	1 cc. 2	1 heure à l'étuve à 37°	0 cc. 1	II gouttes	Ht
2	1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 2	1 cc. 1		0 cc. 1	II gouttes	Ht
3	1 cc.	0 cc. 3	0 cc. 2	1 cc.		0 cc. 1	II gouttes	Ht
4	1 cc.	0 cc. 4	0 cc. 2	0 cc. 9		0 cc. 1	II gouttes	Ht
5	1 cc.	0 cc. 5	0 cc. 2	0 cc. 8		0 cc. 1	II gouttes	Ht
6	1 cc.	0 cc. 6	0 cc. 2	0 cc. 7		0 cc. 1	II gouttes	Ht
7	1 cc.	0 cc. 7	0 cc.	0 cc. 6		0 cc. 1	II gouttes	Ht

Témoin de l'antigène

Antigène émulsion microbienne à 40.000.000 de bacilles par cc.	Alexine au 1/15	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique au 1/10	hématies à 5 %	Résultats 1/2 heure après à 37°
1 cc.	0 cc. 1	1 cc. 4	1 heure d'étuve à 37°	0 cc. 1	II gouttes	Ht
1 cc.	0 cc. 2	1 cc. 3		0 cc. 1	II gouttes	Ht
1 cc.	0 cc. 3	1 cc. 2		0 cc. 1	II gouttes	Ht

	Anticorps (sérum du malade inactivé)	Alexine au 1/15	Sérum physiologique à 9 0/00		Sérum hémolytique au 1/10	hématies à 5 %	Résultats 1/2 h. après à 37°
témoin du sérum du malade	0 cc. 2	0 cc. 1	2 cc. 1	1 heure d'étuve à 37°	0 cc. 1	II	Ht
	0 cc. 2	0 cc. 2	2 cc.		0 cc. 1	II	Ht
	0 cc. 2	0 cc. 3	2 cc. 2		0 cc. 1	II	Ht

1° 1 cc. de l'émulsion de bacilles de Koch en sérum physiologique qui constitue l'antigène.

2° 0 cc. 2 du sérum du malade préalablement inactivé.

3° Des doses croissantes d'alexine diluée au 1/15 à partir de la dose minima active, soit 0 cc. 1 dans le premier tube, puis 0 cc. 2 dans le deuxième tube, etc.

4° On complète à 2 cc. 5 dans chaque tube avec du sérum physiologique à 9 gr. 0 00 de NaCl.

Nous portons une heure à l'étuve à 37 degrés, nous ajoutons alors dans chaque tube 0 cc. 1 du sérum hémolytique titré au 1/10 et II gouttes d'hématies à 5 % (avec une pipette Pasteur donnant trente gouttes au centimètre cube).

7. — *Recherche des sensibilisatrices avec l'antigène méthytique de* Nègre et Boquet

L'antigène alcoolique de Nègre et Boquet doit être dilué dans l'eau physiologique à 9 gr. pour 1000 de NaCl avant son emploi. A froid, cet antigène précipite. Aussi faut-il le chauffer à 45, 50 degrés pour redissoudre le précipité avant d'effectuer la solution hydro-alcoolique. A cet effet, nous mesurons 1 cc. d'antigène méthylique et nous y ajoutons, d'abord goutte à goutte, puis plus rapidement, la quantité de sérum physiologique nécessaire pour obtenir une dilution au 1/20. Le liquide ainsi obtenu est très nettement opalescent.

Il est à noter que l'antigène méthylique hydro-alcoolique possède par lui-même un assez fort pouvoir empêchant, mais celui-ci disparaît au contact du sérum normal d'homme.

La recherche des sensibilisatrices du sérum des malades en présence de l'antigène méthylique de Nègre et Boquet a été effectuée suivant les indications portées dans le tableau ci-contre.

Réaction avec antigène de NÈGRE *et* BOQUET

Antigène méthylique de Nègre et Boquet	*Anticorps* Sérum du malade inactivé	*Alexine* diluée au 1/15	*Sérum physiologique* à 9 0/00		*Sérum hémolytique* au 1/10	*hématies* à 5 %	Résultat après 1/2 heure à 37°
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 1	1 cc. 2	1 heure à l'étuve à 37°	0 cc. 1	II gouttes	Ho
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 2	1 cc. 1		0 cc. 1	II gouttes	Ho
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 3	1 cc.		0 cc. 1	II gouttes	Hp
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 4	0 cc. 9		0 cc. 1	II gouttes	Ht
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 5	0 cc. 8		0 cc. 1	II gouttes	Ht
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 6	0 cc. 7		0 cc. 1	II gouttes	Ht
1 cc.	0 cc. 2	0 cc. 7	0 cc. 6		0 cc. 1	II gouttes	Ht

CHAPITRE II

ACTION DE DIVERS AGENTS PHYSIQUES OU CHIMIQUES SUR L'EMULSION MICROBIENNE. MODIFICATIONS DES FONCTIONS ANTIGENIQUES

Nous avons dit que les bacilles de Koch que nous cultivons à la surface du milieu Sabouraud glucosé à 1 % et glycériné à 5 %, s'émulsionnent facilement et rapidement dans l'eau physiologique ; la grande stabilité de l'émulsion obtenue constitue un test microbien très favorable aux séro-réactions et, en particulier, à la réaction d'agglutination avec les sérums des tuberculeux.

Nous avons recherché si, après divers traitements chimiques (antiseptiques) ou physiques (chaleur), la suspension microbienne persistait, et si les microbes demeuraient agglutinables par les sérums spécifiques et conservaient leurs propriétés antigéniques au cours de la réaction de déviation du complément en présence de sensibilisatrices. Ces recherches avaient été entreprises dans le but de tuer le bacille tuberculeux tout en lui conservant ses propriétés antigéniques.

Déjà, en 1901, S. Arloing et P. Courmont avaient remarqué que, si le formol du commerce (aldéhyde formique à 40 %) dans une proportion de 1 pour 200 à 1 pour 300 de formol semblait tuer complètement une culture de six à dix jours, la proportion de 1 pour 500 à 1 pour 1000 de formol aidé d'une température relativement basse (température voisine de + 10 degrés), constituait un sérieux avantage pour les applications du séro-diagnostic ; elle permettait de conserver, sans modifications notables pendant quelque temps les cultures liquides homogènes du bacille de Kock destinées à l'agglutination.

I. — Propriétés agglutinogènes

Nous avons comparé les différents taux d'agglutination obtenus au cours de ces expérimentations à ceux que nous fournissaient en présence des bacilles tuberculeux vivants un sérum d'âne (sérum-étalon), spécialement immunisé par voie intraveineuse et sous-cutanée par des injections de notre bacille. Le taux d'agglutination du sérum d'âne ainsi préparé avait été titré suivant la technique indiquée précédemment ; en 24 heures à 37 degrés, l'agglutination des bacilles (40 millions par centimètre cube), était totale à la dilution de 1 pour 300 et partielle à 1 pour 500.

a) Action de l'iode sur le microbe :

L'émulsion microbienne (40 millions par centimètre cube), est traitée par l'iode iodurée suivant la technique de Ranque et Senez. A 10 cc. d'émulsion microbienne, nous ajoutons 0 cc. 2 de la solution iodo-iodurée composée de 2 gr. d'I + 4 gr. d'I K + 100 cc. H^2O ; on laisse en contact une demi-heure ; après agi-

tation et décantation, on ajoute quelques dixièmes de centimètre cube de la solution stérile d'hyposulfite de soude à 5 % jusqu'à décoloration. En opérant ainsi, le test microbien mis au contact du sérum étalon précédent nous a donné les résultats suivants après 24 heures de contact à 37 degrés :

dilutions de sérum :						
1/50	1/100	1/200	1/300	1/350	1/400	1/500
agglutination :						
+++++	+++++	+++++	++++-	++---	+----	—

Ceci nous montre que l'action de l'iode n'a que faiblement diminué les propriétés agglutinogènes du microbe.

b) Action de l'éther :

Le microbe est traité par l'éther de la façon suivante : On dépose le microbe sur la paroi d'un tube contenant des perles de verre ; après avoir ajouté une quantité d'éther sulfurique suffisante, on agite durant un quart d'heure, on décante l'éther et on le remplace par une égale quantité d'éther neuf ; de nouveau, on agite un quart d'heure ; après avoir rejeté l'éther par prélèvement à la pipette, on porte à l'étuve à 37 degrés durant une heure. On ajoute alors, aux amas microbiens desséchés et attenant aux parois du verre et aux perles, d'abord peu à peu, puis de plus en plus, une quantité suffisante de sérum physiologique de façon à obtenir une émulsion microbienne d'opalescence comparable et de titre voulu (40.000.000 de bacilles de Koch au centimètre cube). L'émulsion ainsi obtenue ne permet plus d'obtenir la réaction d'agglutination bien que les microbes ne s'auto-agglutinent pas.

c) Action de la chaleur :

Le microbe chauffé à 60 degrés n'étant pas tué (culture positive), l'émulsion microbienne en liquide physiologique est portée à 100 degrés pendant vingt minutes. La réaction d'agglutination pratiquée sur l'émulsion ainsi chauffée a fourni, dans ces conditions, les résultats suivants, après 24 heures de séjour à l'étuve à 37 degrés :

dilutions de sérum :	1/50	1/100	1/200	1/300	1/350	1/400	1/500
agglutination :	+++++	+++++	+++++	++---	+----	—	—

Les propriétés agglutinogènes sont donc encore conservées, mais assez diminuées par rapport à l'action de l'iode. Il y a ainsi une légère perte de l'agglutinabilité.

Lorsque l'on porte à 120 degrés (autoclave), l'émulsion microbienne pendant vingt minutes, le pouvoir d'agglutination disparaît complètement.

d) Action du trioxyméthylène sulfite de soude (sulfo-formol) :

En ajoutant à l'émulsion microbienne une solution de sulfo-formol (10 gr. de trioxyméthylène + 6 cc. d'une solution de sulfite de soude anhydre à 5 % + eau distillée en quantité suffisante pour 100 cc.), à la dose de 0 cc. 2 pour 10 cc. d'émulsion, l'agglutinabilité du microbe disparaît. Si, au contraire, on n'ajoute à l'émulsion microbienne que 0 cc. 1 de la solution précédente de sulfo-formol pour 10 cc. d'émulsion bacillaire, le taux d'agglutination obtenu correspond sensiblement à celui fourni par l'émulsion microbien-

ne portée à 100 degrés pendant vingt minutes, à savoir :

dilutions de sérum :	1/50	1/100	1/200	1/300	1/350	1/400	1/500
agglutination :	+++++	+++++	+++++	++---	+----	—	—

e) Action du formol :

Traitant l'émulsion microbienne par le formol du commerce à la dose de 0 cc. 1 de formol (aldéhyde formique à 40 %) pour 10 cc. de l'émulsion microbienne, nous avons constaté que l'agglutinabilité des microbes disparaissait. Parallèlement aux résultats signalés par Arloing et Courmont en 1901, l'addition de formol dans la proportion de 1 pour 300 et 1 pour 500 amène un affaiblissement du pouvoir agglutinant. En effet, en mettant en présence du sérum agglutinant d'un lapin tuberculeux ayant subi un traitement curatif les émulsions microbiennes diversement traitées ont donné les résultats suivants :

Avec l'émulsion de bacilles de Kock vivants, l'agglutination était fortement positive à une dilution de 1/150.

dilutions de sérum :	1/50	1/100	1/150
agglutination :	+++++	+++++	+++++

Lorsque l'émulsion est traitée par le formol à une dilution de 1 pour 300, le taux d'agglutination a baissé légèrement, à savoir :

dilutions de sérum :	1/50	1/100	1/150
agglutination :	+++++	++---	—

De même si nous ajoutons du formol dans la proportion de 1 pour 500 le pouvoir agglutinant semble disparaître à peu près complètement.

dilutions de sérum :	1/50	1/100	1/150
agglutination :	++--	+----	—

II. — Proprietes antigeniques

Nous n'avons recherché que les modifications du pouvoir antigénique du microbe diversement traité quant à sa fonction d'absorption de la sensibilisatrice au cours de la déviation du complément. Nous avons suivi, à cet effet, la technique de Calmette-Massol suivant les indications que nous avons formulées p. 28.

a) L'émulsion microbienne traitée comme précédemment suivant la technique de Ranque et Senez (Iode + hyposulfite de soude) donne une réaction de déviation nettement positive.

b) L'action de l'éther n'altère pas le pouvoir antigénique de l'émulsion microbienne ; il n'y a pas, ici, similitude avec la réaction d'agglutination.

c) L'émulsion portée à 120 degrés (autoclave) pendant vingt minutes constitue un bon antigène.

d) L'addition de sulfo-formol (trioxy méthylène + sulfite de soude) soit à la dose de 0 cc. 2 pour 10 cc. de l'émulsion microbienne, soit à celle de 0 cc. 1 pour 10 cc. d'émulsion ne nuit en rien à la réaction de déviation du complément.

e) L'addition de formol du commerce à la dose de 0 cc. 1 de formol pour 10 cc. de l'émulsion microbienne aboutit à une réaction de déviation négative.

Ces résultats montrent que les deux réactions antigéniques étudiées du microbe (agglutination, adsorption de la sensibilisatrice), se comportent différemment en présence du microbe semblablement traité.

Dans l'expérimentation qui suit, nous avons opéré constamment la séro-agglutination sur des bacilles tuberculeux vivants — et non sur des microbes trai-

tés — afin que, nous rapprochant le plus possible des conditions habituelles d'expérimentation, nous puissions comparer nos résultats avec ceux des auteurs qui nous ont précédé. Il en a été de même pour la recherche des sensibilisatrices.

Il importe néanmoins de constater que nos recherches nous permettent de conclure que la séro-agglutination, voire même la déviation du complément en présence de la sensibilisatrice, peuvent être pratiquement opérées sur des bacilles tuberculeux tués, soit par la chaleur à 100 degrés, soit traités par l'iode et le sulfo-formol ; mais, naturellement, il faudra tenir compte dans la lecture des résultats, de la légère perte du pouvoir d'agglutinalibité subi par le microbe.

TROISIEME CHAPITRE

ETUDE DE L'AGGLUTINATION DANS DIFFERENTES FORMES DE TUBERCULOSE HUMAINE

Nous avons vu que nombreux sont les auteurs qui ont étudié les agglutinines du sérum des tuberculeux ; ces agglutinines ont même été recherchées dans les liquides pleuraux, l'assite, le liquide céphalo-rachidien et l'urine ; et cela, aussi bien chez l'enfant, l'adulte que chez le vieillard. Les tests microbiens employés, provenaient soit de bacilles habitués à cultiver en suspension dans les milieux nutritifs, culture homogène de S. Arloing, soit de tests microbiens résultant de bacilles tuberculeux ayant subi divers traitements chimiques.

L'intérêt de la présente étude réside dans le fait que nous avons utilisé comme bacilles tuberculeux des microbes très jeunes, provenant d'une culture sur milieu solide, âgée seulement de 3 jours. Nous rappelons que les microbes dont nous nous sommes servie présentent la particularité importante de s'émul-

sionner directement avec l'eau physiologique, ce qui supprime l'addition au milieu de toute substance alcaline.

Dans nos recherches sur les agglutinines bacillaires, nous n'avons étudié que le sérum des malades adultes. Plusieurs formes de tuberculoses ont été passées en revue, à savoir des tuberculoses cutanées, telles les lupus, diverses tuberculoses chirurgicales dont le mal de Pott ; de même divers cas de tuberculose pulmonaire.

Tout d'abord, nous relaterons successivement les observations que nous avons pu effectuer (1) sur le taux des agglutinines du sérum des malades examinés ; nous mentionnerons ensuite les conclusions que nous croyons pouvoir en tirer.

---

(1) Nous tenons à remercier M. le Professeur Gaussel et M. le Docteur Brissaud de nous avoir autorisée à prélever, dans leurs divers services, des sérums de malades tuberculeux. Nos remerciements vont également à MM. les internes des sanatoria, qui nous ont transmis les données médicales rapportées ici, quant au diagnostic des malades considérés.

OBSERVATIONS

I. — TUBERCULOSE CUTANEE

Observation n° 1. — M. A. C., 24 ans. Lupus érythémateux de la face, du cou, de la cuisse droite. Syphilis surajoutée. Traité par le Novarséno-benzol.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	+----	—

Observation n° 2. — M. C. Lupus tuberculeux de la face et du nez.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	++++-	+++--	++---	++---	++---	+----	—
24 h. après :	++++-	+++--	++---	++---	++---	+----	—

Observation n° 3. — Mme J. R. Lupus érythémateux, traitée par la crysalbine (troisième injection intra-veineuse, 0 g. 15 par injection).

dilutions du sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	+++++	++++-	+++--	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	+++--	++---	+----	—

Observation n° 4. — Mme R. Lupus érythémateux, traitée à la crysalbine (cinquième injection intraveineuse, 0 g. 25 par injection).

dilutions du sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--	+++--
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--	+++--

Le taux d'agglutination franchement positif a varié de 1/10 à 1/20, l'agglutination a été encore neltament positive dans un cas au taux de 1/40 après 24 heures.

II. — TUBERCULOSE OSSEUSE

Observation n° 5. — M. P. M., mal de Pott. Immobilisation depuis peu.

dilutions du sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30
18 h. après :	+++++	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	+++--	++---	+----	—

Observation n° 6. — M. J. L., tuberculose du pubis fistulisée et abcès froid thoracique.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	+++++	+++--	+++--	+++--	+++--	++---
24 h. après :	+++++	+++--	+++--	+++--	+++--	++---

Le sérum des deux malades étudiés s'est montré faiblement agglutinant, aux taux maxima de 1/15 et 1/30.

III. — TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE

Observation n° 7. — M. A. D., tuberculose cutanée, fistulisée, du cou, apyrexie.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	++---	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	++---	—

Le taux d'agglutination observé ici est plus élevé que pour les tuberculoses osseuses qui précèdent.

IV. — TUBERCULOSE PULMONAIRE

Observation n° 8. — Mme C., 22 ans, forme fibreuse unilatérale, non fébrile, débute en octobre 1930 par une hémoptysie ; plusieurs séjours dans divers sanatoria, pas de traitement spécial.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--	++---
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	+++--

Observation n° 9. — M. A. B., 20 ans, tuberculose fibreuse du poumon gauche avec pleurésie séro-fibrineuse gauche, température 37°-38°.

Taille : 1 m. 76 ; poids : 75 kg. 600.

dilutions du sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	++++-	++++-	+++--	+++-	++---	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--	+----	—

Observation n° 10. — M. R. P., tuberculose fibreuse du poumon gauche et pleurite gauche ; crachats : bacilloscopie négative ; température 37-37°5.

Taille : 1 m. 56 ; poids : 48 kg. 400.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	+++--	+++--	+++--	++---	++---	+----	—
24 h. après :	+++--	+++--	+++--	++---	++---	+----	+----

Observation n° 11. — Mlle S., 23 ans, tuberculose pulmonaire gauche, début récent novembre 1932, forme fibro caséeuse très évolutive fébrile.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	++++-	+++--	++++-	++++-	+++--	++---	++---
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	++---	++---

Observation n° 12. — M. R. J., 32 ans, tuberculose fibro-caséeuse du poumon gauche. Température : 37°-37°5.

Crachats : bacilloscopie négative.

Taille : 1 m. 68 ; poids 64 kg.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	++---	++---	—	—	—
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	++---	—	—	—

Observation n° 13. — Mlle D., tuberculose fibro-caséeuse uni-latérale, peu évolutive au début, congestive, apyrétique.

dilutions de sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30	1/40
18 h. après :	+----	+----	+++--	+----	—	—
24 h. après :	+----	+----	+++--	+----	—	—

Ce cas est assez particulier ; faible au 1/5 et au 1/10, l'action agglutinogène est plus marquée à la dilution de 1/15.

Observation n° 14. — Mme G., forme fibro-caséeuse unilatérale, sub fébrile.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++-	+++--	+++--	+++--	+++--	++---	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--

Observation n° 15. — Mme V., forme fibro-caséeuse unilatérale, peu évolutive, apyrétique ; pneumothorax et allochrysine.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++	++---	++---	+----	—	—	—
24 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	+----	+----	—	—

Observation n° 16. — Mlle G., 20 à 22 ans, forme bilatérale, fibro-caséeuse, non fébrile, début assez récent : août 1932, pas de traitement.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	++---	++---	+----	+----	+----
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	++---	+----	+----	+----

Observotion n° 17. — M. B. C., 34 ans, tuberculose fibro-caséeuse du poumon droit et du sommet gauche. Température : 37-37°5. Crachats +. Taille : 1 m. 64 ; poids : 54 kg.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++-	++++-	+++--	+++--	++---	++---	+----
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--	++---	+----

Observation n° 18. — Mlle M., tuberculose fibro-caséeuse bilatérale, forme évolutive apyretique ; phrénicectomie.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++-	++++-	+++--	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	++---	+----	—

Observation n° 19. — M. P. C., tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale. Crachats : bacilloscopie positive.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--	+++--	++---	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++--	++---	++---

Observation n° 20. — M. P. G., tuberculose ulcéro-fibreuse des deux sommets. Crachats +. Taille : 1 m. 47 ; poids : 50 kg. 800.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	—	—	—	—	—	—	—
24 h. après :	+----	—	—	—	—	—	—

Observation n° 21. — M. P. F., 42 ans, début en janvier 1933, examen fait le 4 novembre 1933 ; tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale, état général médiocre. Bacilloscopie +. Aucun traitement particulier.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++-	+++--	+++--	+++--	+++--	++---	++---
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	+++--

Observation n° 22. — Mme L., tuberculose ulcéro-caséeuse, forme unilatérale, non fébrile, pneumothorax.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--	++---	+----	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	++---	++---

Observation n° 23. — M. C. D., tuberculose ulcéro-caséeuse du sommet droit. Crachats +.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20
18 h. après :	+----	—	—	—
24 h. après :	++---	—	—	—

Observation n° 24. — Mlle E.. tuberculose ulcéro-caséeuse unilatérale apyrétique, phrénicectomie ; a reçu de la chrysalbine.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--	++++-	++++-	+++--
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

	1/60	1/70	1/80
	++---	++---	+----
	++++-	+++--	++---

Observation n° 25. — Mme C., tuberculose unilatérale ulcéro-caséeuse, fébrile.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50	1/60
18 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+----	—	—
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+----	—	—

Observation n° 26. — Mlle M. M., tuberculose bilatérale ulcéro-caséeuse non fébrile.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30	1/40
18 h. après :	++++-	+++--	++---	++---	+----	—
24 h. après	++++-	+++--	+++--	++---	+----	+----

Observation n° 27. — M. E. R., tuberculose ulcéro-caséeuse des 2 sommets. Crachats +. Poids : 52 kg. ; taille : 1 m. 75.

dilutions de sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20
18 h. après :	—	—	—	—
24 h. après :	+-----	—	—	—

Observation n° 28. — Mme C., tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale fébrile, forme évolutive.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 heures après :	++++-	++++-	+++--	++++-	+++--	+++--	+----	—
24 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++++-	+++--	++---

Observation n° 29. — M. F. S., 28 ans, tuberculose ulcéro-caséeuse du sommet gauche. Crachats : bacilloscopie +. Bon état général actuel - évolue depuis le mois de Juillet 1933.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	++---	+----

Il est à noter que le taux maximum le plus fréquent a été de 1/30 dans ces quelques cas observés ; les taux supérieurs de 1/50 et de 1/80 sont plus rares ; dans ces observations, ils se sont montrés presque toujours en corrélation avec un bon état général.

⁂

Nous avon cherché à suivre la variation du taux des agglutinines chez certains malades au cours de leur cure de sanatorium ; et cela afin de nous rendre compte si la variation du pouvoir agglutinant de leur sérum était en relation ou non avec le progrès de la défense de l'organisme.

Voici les observations que nous avons pu effectuer se rapportant à ce sujet :

Observation n° 30. — Mlle R, 18 ans, 2ème sépour au sanatorium ; a eu à son premier séjour un traitement de sels d'or ; actuellement bon état général, forme non évolutive bilatérale.

Examen le 9 décembre.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/20	1/30	1/40	1/50	1/60	1/70	1/80
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++--	++---	+-----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	++---

Examen le 10 février. Un pneumothorax a été instauré.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50	1/60	1/70
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++++-	+++--	++---
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--

Examen le 7 avril.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/20	1/30	1/40	1/50	1/60	1/70	1/80
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Au cours de ces divers prélèvements, la malade est en bonne voie de guérison.

Observation n° 31. — Mlle C., 25 ans, tuberculose pulmonaire bilatérale ancienne, plusieurs cures ; a eu, il y a quelques mois, des sels d'or ; forme fibreuse non évolutive. Bon état général.

Examen le 9 décembre 1932.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	++---	—	—
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+----	+----

Examen le 10 février 1933.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
17 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Observation n° 32. — Mlle C., 22 ans. Début octobre 1930 par hémoptysie, plusieurs séjours dans divers sanatoriums. Pas de traitement spécial, forme fibreuse non évolutive unilatérale, non fébrile.

Examen le 9 décembre 1932.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	++---
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	+++--

Examen le 10 féxrier 1933, traitement aux sels de Ca.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-

Examen le 7 avril.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50	1/60
18 h. après	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	+++--	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++---

Dans ce cas, le taux d'agglutination va nettement en croissant au fur et à mesure que se poursuit la cure.

Observation n° 33. — M. A. B., 20 ans. Tuberculose fibreuse du poumon gauche avec pleurésie séro-fibrineuse gauche, température : 37-38°.

Crachats + en novembre 1932.

Taille : 1 m. 76 ; poids : 75 kg. 600.

Examen le 19 janvier.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++++	++++-	+++--	+++--	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	+++--	+----	—

Examen le 17 février.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	++---	++---	++---
24 h. après :	+++++	++++-	++++-	++++-	+++--	++---

Observation n° 34. — M. B. C., 34 ans. Tuberculose fibro-caséeuse du poumon droit et du sommet gauche. Température 37-37°5.

Crachats +. - Taille : 1 m. 64 ; poids : 54 kg.

Examen le 19 janvier.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40
18 h. après :	+++++	++++-	++++-	+++--	+++--	++---	++---
24 h. après :	+++++	+++++	+++++-	++++-	+++--	++---	++---

Examen le 17 février.

dilutions du sérum :	1/5	1/10	1/20	1/30
18 h. après :	++++-	+++--	++---	+----
24 h. après :	+++++	++++-	++---	++---

Observation n° 35. — M. R. J., 32 ans. Tuberculose fibro-caséeuse du lobe supérieur du poumon gauche Température : 37-37°5.

Taille : 1 m. 68 ; poids : 61 kg.

Examen le 19 janvier.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	++---	++---	++---
24 h. après:	+++++	++++-	+++--	++---	++---	+----

Examen du 17 février.

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/20	1/30
18 h. après :	+----	+----	—	—
24 h. après	+----	+----	—	—

Ici le taux d'agglutination a nettement diminué d'un mois à l'autre.

. . . . . .

En résumé, ces observations, bien que restreintes tendent néammoins à montrer que, d'une manière générale, le taux d'agglutinine du sérum des malades s'élève dès qu'un traitement est instauré (sels d'or, pneumothorax, cure sanatoriale, etc...).

L'ensemble de nos observations, nous permet également de constater que tous les sujets examinés, reconnus cliniquement tuberculeux, présentent un sérum à agglutination positive. Le taux maximum d'agglutination peut, toutefois, varier fortement d'un sujet à l'autre : c'est ainsi que sur 35 malades examinés, 5 seulement (observation n°s 10-13-20-23 et 27) nous ont donné une très faible agglutination, parfois même à peine perceptible alors que tous les autres possédaient un taux d'agglutination élevé pouvant atteindre exceptionnellement jusqu'à 1/80.

Nous avons constaté que dans les cas de tuberculose chirurgicale examinés, le taux d'agglutination ne s'est pas montré très élevé ; les tuberculoses osseuses étant le plus souvent des tuberculoses parfaitement localisées et souvent torpides, il ne semble pas qu'il y ait dans de tels cas une grande production d'agglutinine dans le sérum.

Il est à remarquer que dans les formes pulmonaires ulcéro-caséeuses, nous avons, en général noté un faible taux d'agglutinines (au 1/5), celles-ci pouvant même manquer. Au contraire, chez les divers malades

pulmonaires, traités auparavant par les sels d'or et ayant un bon état général (observations numéros 24-30-31), nous avons inversément obtenu un taux d'agglutination assez élevé (1/50 et 1/80).

Nous verrons plus loin (observation numéro 36), qu'il en a été de même chez une lupique également traitée par les sels d'or ; le taux d'agglutination de son sérum était encore fortement positif à la dilution de 1/60.

Il nous semble possible d'admettre que l'augmentation du taux des agglutinines dans le sérum des malades soit en relation avec l'action phagocytaire, celle-ci se déclenchant sous l'influence du traitement médicamenteux (sels d'or) ou à la suite de l'immobilisation de la lésion (pneumothorax, cure sanatoriale, etc...).

CHAPITRE IV

ETUDE COMPARATIVE DE L'AGGLUTINATION ET DE LA DEVIATION DU COMPLEMENT DANS DIVERSES FORMES DE LA TUBERCULOSE LA REACTION D'AGGLUTINATION CHEZ LES SYPHILITIQUES

Nous avons essayé d'appliquer notre émulsion microbienne à la réaction de déviation du complément dans la tuberculose. Nous avons effectué simultanément la réaction de déviation en présence de l'antigène méthylique de Nègre et Boquet ; les résultats fournis par ces deux dernières techniques, étaient comparés à ceux donnés par la réaction d'agglutination.

Nos examens se rapportent à quelques cas de tuberculose cutanée, péritonéale ou osseuse, ainsi qu'à des cas plus nombreux de tuberculose pulmonaire.

OBSERVATIONS

I. — Tuberculose cutanée

Observation n° 36. — Mlle A. M., 24 ans.

Lupus tuberculeux érythémateux étendu à tout le côté droit de la face et du cou (en voie de cicatrisation, traitée par l'aurothérapie intra-veineuse : crysalbine).

Phénomène de l'agglutiation :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	+++++	+++++	++++-	++++-	++++-	++++-
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

sérum dilué à :	1/40	1/50	1/60	1/70	1/80
18 h. après :	++++-	+++--	+++--	++---	++---
24 h. après :	++++-	++++-	++++-	++++-	+++--

Les réactions de déviation du complément, effectuées avec l'antigène méthylique de Nègre et Boquet et avec l'émulsion microbienne ont été négatives.

II. — Tuberculose chirurgicale

Observation n° 37. — Mme F. L., péritonite bacillaire ; traitement rayons ultra-violets ; disparition de l'ascite.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++++	+++--	++---	++---	++---	+----	—
24 h. après :	+++++	+++++	++++-	+++--	++---	++---	+----	—

Les réactions de déviation effectuées avec les deux antigènes ont été négatives.

Observation n° 38. — M. R., tuberculose du genou. Echec de la résection, amputation du genou.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	+++--	+++--	++---	++---	+----	—
24 h. après :	++++-	++++-	+++--	+++--	+----	+----

Les *réactions de déviation du complément* avec l'antigène méthylique et avec l'émulsion microbienne, ont été négatives.

Dans les trois cas ici examinés, la réaction d'agglutination s'est donc montrée plus sensible que les réactions de déviation du complément.

III. — Tuberculose pulmonaire

Observation n° 39. — Mme C..., forme fibreuse unilatérale non fébrile ; début octobre 1930, par hémoptysie. Plusieurs séjours dans divers sanatoria ; pas de traitement spécial.

a) Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/20	1/30	1/40	1/50	1/60
18 h. après :	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	++---	+----
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	++++-	++++-	+++++-	+----

b) Réaction de déviation du complément :

1. avec l'antigène méthylique :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Hp
0,4	Ht
0,5	Ht

2. avec l'émulsion microbienne :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Hp
0,3	Ht
0,4	Ht
0,5	Ht

Témoin sérum Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ht
0,3	Ht

Témoin antigène (émulsion microbienne) Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Hp
0,2	Ht
0,3	Ht

La déviation s'est montrée, en ce cas, positive aussi bien avec l'antigène méthylique qu'avec l'émulsion microbienne ; elle se trouve en accord avec la réaction d'agglutination, dont les résultats sont ici élevés ; il est à noter, toutefois, que la réaction est plus faiblement positive avec l'émulsion microbienne qu'avec l'antigène méthylique de Nègre et Boquet.

Observation n° 40. — M. R., tuberculose fibreuse bilatérale ; plus marquée à droite.

Bon état général.

La *réaction d'agglutination* n'a pu être effectuée.

Les *réactions de déviation* du complément ont fourni les résultats suivants :

a) avec l'antigène méthylique :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ht
0,4	Ht
0,5	Ht

b) avec l'émulsion microbienne :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ht
0,4	Ht
0,5	Ht

Témoin sérum alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ht
0,3	Ht

Témoin antigène (émulsion microbienne) Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Hp
0,2	Ht
0,3	Ht

Les résultats positifs sont ici superposables entre eux.

Observation n° 41. — M. R., tuberculose fibreuse bilatérale ; l'évolution remonte probablement à quelques années ; le malade ne s'est soigné que depuis quelques mois.

Expectorations peu abondantes, avec quelques rares bacilles de Koch.

Bon état général.

A eu un traitement par les sels d'or (allochrysine).

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/20	1/25	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	+++--	++---	+----	—	—	—
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	—	—	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 42. — Mme B.... Tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse évolutive, fébrile, remontant à 1930.

Traitée par le chlorure de Ca.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/25	1/30
18 h. après :	+++--	++---	++---	—
24 h. après :	++++-	+++--	++---	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 43. — Mlle G..., forme bilatérale caséeuse non fébrile ; début assez récent, août 1932 ; pas de traitement.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :

	1/5	1/10	1/20	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	++++-	++---	+----	—	—	—
24 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	+----	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 44. — M. L. Tuberculose ulcéro-fibreuse du sommet droit, à tendance hémoptoïque, évoluant depuis novembre 1932 ; depuis deux mois, création d'un pneumothorax artificiel ; reprise de l'état général, pas de bacilles de Koch dans les expectorations ; apyrexie.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
	+++++	++---	+----	—	—	—
24 h. après :	+++++	++---	+----	—	—	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Hp
0,3	Ht

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 45. — M. R., 47 ans, tuberculose ulcéro-fibreuse du poumon droit, évoluant depuis deux ans. Hémoptysies fréquentes. Bon état général. Pas de température. Bacilloscopie : +.

Réaction d'agglutination :

dilutions de sérum :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30
18 h. après :	++++-	++---	—	—	—
24 h. après :	+++++	+++--	+----	—	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique de Nègre et Boquet : positive :

Alexine	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ho

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Il est intéressant de notre ici une divergence totale entre la réaction de déviation du complément, effectuée avec l'antigène méthylique de Nègre et Boquet, et l'émulsion microbienne ; le taux des agglutinines étant peu élevé.

Observation n° 46. — M. M... Tuberculose ulcéro-fibreuse du poumon droit, évoluant depuis dix mois, avec bon état général ; tendance à la sclérose ; bacilloscopie positive.

La *réaction d'agglutination* n'a pu être effectuée.

Réaction de déviation du complèment :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 47. — M. F... Tuberculose ulcéro-fibreuse du poumon droit, avec quelques signes à gauche. Etat général médiocré ; stationnaire depuis deux ans. Pneumothorax artificiel créé en mars 1930 ; abandonné en octobre 1932. Etat actuel : subfébrile, bacilloscopie +.

Réaction d'agglutination :

sérum dilué au :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :						
	+++++	++++-	—	—	—	—
24 h. après :						
	+++++	+++++	+++--	++---	—	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Obsevation n° 48. — M. P. Tuberculose ulcéro-caséeusedu poumon droit, évoluant depuis mars 1932. Actuellement : bon état général ; bacilloscopie —.

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : négative.

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

La *réaction d'agglutination* n'a pu être effectuée.

Observation n° 49. — M. F., 22 ans. Tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon droit, évoluant depuis six mois ; tuberculose rénale ; état général médiocre ; subfébrile.

Bacilloscopie : +.

Réaction d'agglutination.

sérum dilué au :	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30	1/40	1/50
18 h. après :	+++++	++---	+----	—	—	—	—
24 h. après :	+++++	+++--	++---	—	—	—	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : positive.

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Hp

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 50. — M. A. F., 19 ans. Tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon gauche, évoluant depuis deux mois ; état général médiocre ; subfébrile.

Bacilloscopie : +.

Réaction d'agglutination :

dilutions de sérum :	1/5	1/10	1/30
18 h. après :	+++++	+++--	—
24 h. après :	+++++	+++--	—

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique de Nègre : négative

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Observation n° 51. — M. J. Tuberculose ulcéro-caséeuse du sommet droit, à début brutal, par une perforation pulmonaire, en janvier 1933. Actuellement : bon état général ; température 37°-38°.

Bacilles de Koch dans expectoration.

Agglutination :

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/30
18 heures après :	+ + + + +	+ + - - -	+ - - - -	+ - - - -	-
24 h. après :	+ + + + +	+ + + - -	+ + - - -	+ - - - -	-

Réaction de déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : réaction fortement positive :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ho
0,4	Ho

b) avec l'émulsion microbienne : réaction totalement négative.

Observation n° 52. — M. A. Tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon gauche, évoluant depuis quelques mois (février 1933) ; température : 38°-39° ; état général médiocre.

Déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : réaction fortement positive :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ho
0,4	Ho

b) avec l'émulsion microbienne : réaction totalement négative.

Résultats semblables aux précédents ; l'agglutination n'a pas été effectuée.

Observation n° 53. — M. P. Tuberculose ulcéro-caséeuse du sommet droit, évoluant depuis avril 1933 ; création d'un pneumothorax artificiel en novembre 1932 ; actuellement ; bon état général ; apyrexie.

La *réaction d'agglutination* n'a pu être effectuée.

Déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : réaction fortement positive.

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ho
0,4	Ho

b) avec l'émulsion microbienne : réaction négative.

Observation n° 54. — M. A. Tuberculose ulcéro-caséeuse, avec caverne à partie moyenne du poumon gauche ; évolue depuis décembre 1932 ; création d'un pneumothorax artificiel le 9 mai 1933 ; depuis reprise de l'état général ; apyrexie ; augmentation du poids ; diminution de la toux ; expectorations : actuellement, pas de B. K.

Agglutination :

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/30
18 h. après :	+++++	++++-	+++--	++---	—	—
24 h. après :	+++++	+++++	+++++	++++-	+++--	—

Déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : réaction très faiblement positive :

Alexine au 1/15	Résultat
0,1	Hp
0,2	Ht
0,3	Ht

b) avec l'émulsion microbienne : réaction négative.

Observation n° 55. — M. F. Tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon droit, avec réaction fibreuse du poumon gauche ; subfébrile ; l'évolution remonte à dix-huit mois ; a eu un traitement d'allochrysine.

Agglutination :

dilutions de sérum :

	1/5	1/10	1/20	1/25	1/40	1/50
18 heures après :	++++++	++++++	++++++	++++++	+----	—
24 h. après :	++++++	++++++	++++++	++++++	+++--	—

Déviation du complément :

a) avec l'antigène méthylique : positive.

Alexine 1/15	Résultat
0,1	Ho
0,2	Ho
0,3	Ho
0,4	Ho
0,5	Ho

b) avec l'émulsion microbienne : négative.

Il est à noter ici les discordances totales qui existent entre les résultats de la déviation du complémentau contact de l'antigène méthyilique et de l'antigène microbien.

Les résultats des observations n°s 51, 52, 53, 55, sont à rapprocher de ceux de l'observation n° 45.

Il est intéressant de constater que, dans tous ces cas, il s'agit de tuberculose pulmonaire grave, avec des lésions ulcéro-caséeuses avancées.

De ces dernières observations, nous croyons pouvoir conclure que l'antigène microbien, du moins l'émulsion microbienne des bacilles de Koch, que nous avons utilisée, ne fixe que rarement l'alexine en présence des sérums inactivés des malades tuberculeux, puisque, parmi nos vingt observations, un cas (observation n° 40) fut seulement faiblement positif. En opposition avec les données fournies par l'antigène microbien, l'antigène méthylique de Nègre et Boquet permit d'obtenir dans les mêmes conditions huit réactions de déviation positives. Pensant que notre antigène microbien pouvait être en trop petite quantité, nous avons essayé d'effectuer la réaction avec une émulsion possédant une concentration microbienne plus élevée ; celle-ci s'est montrée d'un pouvoir empêchant trop fort, ce qui ne permettait pas la lecture de la déviation du complément.

Peut-être faudrait-il interpréter les résultats qui viennent d'être mentionnés de la façon suivante : les éléments microbiens recouverts d'adipo-cire ne peuvent, s'ils ne sont entièrement lysés, exercer, dans bien des cas, leur fonction antigénique, du fait même de ces recouvrements ; une telle hypothèse s'appuie sur le fait que Baldin et Lucke, d'une part, Bürger et Moller, d'autre part, ont montré que les cires et les graisses du bacille tuberculeux sont dépourvues de tout pouvoir antigénique, alors que les phosphatides extraits par l'alcool éthylique ou méthylique de ces mêmes bacilles, sont, au contraire, actifs ; cette der-

nière condition permettrait de comprendre la réaction positive en présence de l'antigène de Nègre et Boquet, alors qu'elle ne l'est pas avec le corps microbien entier.

Peut-être aussi, y aurait-il lieu de penser que le pouvoir fixateur des antigènes lipiques puisse être attribué également, en partie tout au moins, à l'état physique des substances actives qu'ils renferment et qui se trouvent sous la forme de grains très fins (phosphatides), maintenus en émulsion ; ceux-ci offriraient ainsi une surface considérable d'adsorption, tandis que, dans les corps microbiens, les mêmes substances, étant en majorité incluses et masquées, n'entreraient en contact avec les anticorps sériques que par une surface bien minime. Ce ne sont là, naturellement, que des hypothèses.

Nous serons très prudente dans notre interprétation, car le nombre insuffisant de nos quelques observations ne nous permet pas d'établir des règles générales. Aussi, constaterons-nous simplement, pour l'instant, que, si la réaction de déviation du complément avec l'antigène de Nègre et Boquet a été parfois positive, lorsque le malade avait un bon état général, non fébrile, elle l'a été également chez des sujets fébriles, dont l'état général était médiocre (observations n^s 49, 52). Nous n'oublierons pas que cette même réaction s'est montrée négative chez des sujets à bon état général et sans fièvre (observations n°s 41, 43, 46, 48), bien que la bacilloscopie fut, chez euz, souvent positive.

En opposition, à ces résultats, la recherche des agglutinines du sérum des tuberculeux nous apparaît, au contraire, comme ayant une réelle et très grande

valeur pour le diagnostic de la maladie, bien supérieure à celle des sensibilisatrices.

Dans nos observations, toutes les fois que nous l'avons pu, nous avons effectué la réaction d'agglutinatios comparativement à la réaction de déviation du complément (méthode Nègre et Boquet) ; elle s'est, en effet, toujours montrée positive dans les cas de tuberculose cliniquement affirmés, en ne tenant compte, surtout pour la lecture des résultats, que des taux d'agglutination variant entre 1/5e et 1/30e.

ETUDE DE LA REACTION D'AGGLUTINATION DU BACILLE TUBERCULEUX CHEZ LES SYPHILITIQUES

La réaction de déviation du complément avec l'extrait méthylique de Nègre et Boquet étant positive parfois, avec les sérums de malades syphilitiques, apparemment non tuberculeux, nous avons recherché, si la réaction d'agglutination du bacille tuberculeux, faite avec notre test microbien, permettait de différencier l'un de l'autre les deux états morbides. Sur 26 sérums syphilitiques examinés à réaction de Bordet-Wassermann positive (méthode Calmette-Massol) (1), 19 ont réagi négativement avec l'antigène méthylique ; 7 ont donné une réaction de déviation po-

(1) Les réactions de Bordet-Wassermann avaient été effectuées par M. le Docteur Devèze de l'Institut Bouisson-Bertrand de Montpellier qui nous avait remis ces sérums. Nous tenons à lui adresser ici tous nos remerciements.

sitive, et parmi ceux-ci, deux seulement, ont donné une réaction d'agglutination positive au 1/5e.

Le premier de ces malades était atteint d'artérite oblitérante ; il ne présentait aucun signe clinique permettant de présumer la présence d'un foyer tuberculeux ; malheureusement, l'examen radioscopique n'a pu être effectué.

Le deuxième malade possédait un bon état général, sans aucun signe clinique bacillaire apparent.

Bien que nous ne puissions déduire des indications précises de ces deux dernières observations, nous croyons qu'une agglutinine suffisamment élevée (1/20e et 1/30e) pourrait être utilement mise à profit pour orienter le diagnostic de la tuberculose-maladie chez des sujets syphilitiques.

Nous n'avons pu étudier les sérums de paludéens, ni ceux de sujets atteints de diphtérie qui, parfois, selon quelques auteurs, donnent une réaction de déviation positive avec les différents antigènes tuberculeux. Il en a été de même pour les sérums des typhiques, qui, d'après Arloing et Courmont, donnent dans quelques cas une séro-réaction positive avec la culture homogène d'Arloing. Nous espérons qu'il nous sera possible ultérieurement d'effectuer de telles recherches.

CONCLUSIONS

1° L'émulsion microbienne de jeunes bacilles de Koch, faite à partir de la culture sur gélose Sabouraud, glucosée à 1 % et glycérinée à 5 %, préparée selon les indciations de M. le professeur Hollande et de Mme G. Hollande, permet d'obtenir, d'après la technique d'A. Ch. Hollande et de Mlle J. Penn, des réactions d'agglutination, dont les résultats sont plus sensibles que ceux fournis par la technique habituelle d'Arloing et Courmont.

2° La réaction d'agglutination pratiquée suivant la méthode de A. C. Hollande et Mlle J. Penn, est très précise ; les taux d'agglutination oscillent entre 1/5e et 1/80e chez l'homme tuberculeux ; chez l'homme sain, le sérum normal n'agglutine pas, même à 1/5e.

3° La réaction d'agglutination nous apparaît comme une réaction de défense de l'organisme, qui, si elle ne permet pas de faire le diagnostic de localisation de la lésion, est des plus importantes pour le diagnostic de la tuberculose-maladie. Si l'on ne peut, dans tous les cas, affirmer que l'abaissement du pouvoir agglutinant soit d'un mauvais pronostic, il semble que

l'élévation du taux d'agglutinines puisse être traduit comme un facteur de résistance du sujet à l'infection bacillaire.

4° Les sels d'or employés dans le traitement de la tuberculose, qui, sans doute, provoquent une phagocytose plus intense des bacilles de Koch, traduisent leur action par une augmentation du pouvoir agglutinant des sérums.

5° Dans les tuberculoses avancées, la déviation du complément avec l'antigène méthylique est plus souvent positive qu'avec notre émulsion microbienne, il semble que l'inverse ait lieu dans les débuts de la maladie.

6° La réaction d'agglutination fournit des résultats plus constants pour le diagnostic de la maladie que la méthode de déviation du complément.

7° Il demeure à contrôler, dans les cas de syphilis, les résultats fournis par la réaction d'agglutination ; elle nous paraît devoir être utile pour le diagnostic de la tuberculose, en dehors de tout signe clinique ou radioscopique.

8° Pour les réactions d'agglutinaiton, on pourrait, à la rigueur, au lieu d'utiliser les bacilles de Koch vivants, comme nous l'avons fait, employer des bacil-tuberculeux tués, soit par l'action de la chaleur (100 degrés pendant vingt minutes), soit par l'action d'agents chimiques, tels une solution iodo-iodurée, ou le trioxyméthylène-sulfite de soude (sulfo-formol à la dose de 0 cc. 1 pour 10 cc. de l'émulsion). L'expérimentation nous a montré que, dans ces conditions, le pouvoir agglutinant de l'émulsion microbienne n'est, en effet, que faiblement abaissé.

BIBLIOGRAPHIE

1904. ACHARD. — *Diagnostic précoce de la tuberculose.* Congrès international de la tuberculose 1904, p. 53.

1922. Marguerite AITOFF. — *Rapports entre la réaction de fixation et celle d'agglutination dans la tuberculose.* C. R. Soc. de Biol. tome LXXXVI, 27 mai 1922, page 1125.

1898. S. ARLOING. — *Sur l'obtention de cultures et d'émulsion homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille.* Compte-rendu des séances de l'Académie des Sciences, le 9 mai 1898, page 1319.

— *Apparition dans le sérum sanguin sous l'influence de produits chimiques d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie.* C.-R. des séances de l'Académie des Sciences, 31 mai 1898, page 1550.

1898. — *Agglutination du bacille de la tuberculose vraie.* IVe Congrès de Médecine de Montpellier, 1898, p. 117.

1904. — *Agglutination des bacilles de la tuberculose.* Congrès international de la tuberculose 1904, rapports page 104.

1898. ..... et P. COURMONT. — *De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à létude du phé-*

nomène de l'agglutination par le sérum sanguin. C.-R. des séances de l'Académie des Sciences, 8 août 1898, p. 312.

1898. — *Sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme.* C.-R. des séances de l'Académie des Sciences, 19 septembre 1898, p. 425.

1901. — *De l'action du froid ou des antiseptiques sur la conservation des cultures homogènes de bacilles tuberculeux destinés à l'agglutination.* C.-R. Soc. Biologie, 14 décembre 1901, p. 1093.

1904. — *Agglutination comparée des cultures homogènes de tuberculose humaine ou bovine par les sédums obtenus en innoculant de ces cultures.* C. R. Soc. Biologie, tome LVII, 12 mars 1904, pages 454-455.

1914. F. Arloing et R. Biot. — *Anticorps et antigènes tuberculeux - intérêt de leur recherche - recherche des anticorps dans les urines des tuberculeux par méthode de fixation du complément.* C.-R. Soc. Biol. tome LXXVI, pages 380-382-552, 7 mars et 28 mars 1914.

1921. — *Remarques sur les modalités de l'emploi de la réaction de fixation du complément dans la tuberculose.* Revue de la tuberculose, tome II, numéro 5, 1921, page 404.

1913. Armand Delille - Rist et Vaucher. — *Valeur comparée de la déviation du complément chez les tuberculeux avec la tuberculine brute et les autigènes de Calmettes.* C. R. Soc. Biol. - tome LXXIV, page 79, 19 avril 1913.

1921. Armand Delille - P. Hillemant et Ch. Lestoquoy. — *Etude sur les anticorps tuberculeux au moyen de l'antigène méthylique.* - Revue de la tuberculose, tome II, numéro 5, 1921, page 373.

1922. — *Variations de la teneur en anticorps du sérum chez les tuberculeux pulmonaires.* C. R. Soc. Biol., tome LXXXXII, 8 avril 1922, page 780.

1922. — *Recherches sur la valeur diagnostique et pronostique des anticorps tuberculeux.* Bull. Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, 2 juin 1922, page 883.

1922. — *Contribution à l'étude des anticorps tuberculeux.* Annales de Médecine 1922 - page 313-328.

1924. Armand Delille - Isaac George et Ducrohet. — *Contribution à l'étude de la réaction du complément chez les enfants tuberculeux.* Revue de la tuberculose, tome V, juin 1924, page 433.

1916. Baldin Lucke. — (Univers Pensylvanie) *The antigène properties of tubercle warx* (propriétés antigènes de la cire tuberculeuse) Journal of Immunol. tome 1, août 1916, p. 457-463.

1927. A. Berardi. — *La reazione di fissazione del complémento nella tuberculosi.* Pediatria, tome xxxv, numéro 11, page 525, 1 juin 1927.

1925. Léon Bernard - Salomon - L. Baron et J. Valtis. — *Sur la valeur de la réaction de fixation dû complément dans la tuberculose.* Revue de la tuberculose tome VI, numéro 3, Juin 1925, page 389.

1913. A. Besredka. — *Etude sur le bacille tuberculeux.* C. R. Académie des Sciences, tome CLVI, 26 mai 1913.

1914. ....., et I. Manoukhine. — *De la réaction de fixation chez les tuberculeux.* C. R. Soc. Biol. tome lxxvi, 1914 page 180.

1014. ..... et F. Jupille. — *De la valeur de la réaction de fixation au cours de la tuberculose.* C. R. Soc. Biol. tome lxxvi, 1914, page 1977.

1909. F. Bezançon et H. de Serbonnes. — *Recherches sur les anticorps tuberculeux.* C. R. Soc. de Biologie, tome lxvii, 20 novembre 1909, page 548.

1921. F. Bezançon et A. Bergeron. — *Valeur pratique de la réaction de fixation avec les antigènes tuberculeux.* Revue de la tuberculose, tome II, numéro 5, 1921 page 393.

1919. L. Boez et E. Duhot. — *La réaction de fixation avec les antigènes de Calmette et Massol et le pronostic de la tuberculose pulmonaire.* Réunion biologique de Lille ds C. R. Soc. de Biologie, tome lxxxii, page 559, 10 mai 1919.

1920. A. Boquet et L. Nègre. — *Mode de préparation et pouvoir antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux.* C. R. Soc. de Biol. tome LXXXIII, 19 juin 1920, page 922.

1921. — *Sur la recherche des anticorps tuberculeux par les extraits méthyliques du B. K.* Revue de la tuberculose, tome II, numéro 5, 1921, page 366.

1904. A. Borrel. — *Bacilles tuberculeux et paratuberculeux.* Revue Bulletin de l'Institut Pasteur, 1904, page 505.

1920. — et L. Boez. — (Université de Strasbourg). *Antigène tuberculeux spécifique,* C.-R. Soc. de Biol., tome LXXXIII, 9 juillet 1920, page 1130.

1923. H. Bouvier. — *Dépistage de la tuberculose et réaction de déviation du complément.* Thèse de Médecine de Lyon 1923.

1900. L. Buard. — *De la séro-réaction tuberculeuse* (étude spéciale chez l'enfant). Thèse Médecine Bordeaux. 1900.

1927. A. I. Bulin. — *Signification et application de la réaction de fixation avec l'antigène de Besredka dans la clinique de la tuberculose en général et de la tuberculinothérapie en particulier.* Revue de la tuberculose, tome 7, Octobre 1927, page 696.

1916. Bürger et B. Mollers. — (Instit. hyg. et bact. Université de Strasbourg). *Untersuchungen uber antigen eigenschaften der tuberkelbazillenfette* (recherches sur les propriétés autigènes des graisses des bacilles tuberculeux). Deusche mediz. Woch. 21 décembre 1916.

1919. M. Breton et M. Duhot. — *Revue du bulletin de l'Institut Pasteur: la réaction par les techniques de Calmette et Massol et ses applications à la clinique.* Bull. Inst. Pasteur, 1919, page 753.

1909. Calmette et L. Massol. — *Sur les conditions d'obtention de la réaction de déviation de l'alexine* (Bordet-Geujon) *avec les autigènes et les anticups tuberculeux.* C.-R. Soc. de biol. tome LXVI, page 528, 13 novembre 1909.

1911. — *Anticorps et antigènes tuberculeux.* C. R. Soc. de Biol. tome LXXI, 22 juillet 1911, page 191.

1913. — *Antigènes et anticorps tuberculeux. Classification des sérums d'hommes tuberculeux d,après la nature de leurs anticorps.* C. R. Soc. de Biol., tome LXXIII, pages 120 et 194, 13 et 20 juillet 1913.

1913. ..... et MÉZIE. — *Recherche et dosage des sensibilisatrices ou anticorps au cours de la tuberculino-thérapie par diverses tuberculines.* C. R. Soc. de Biol. tome LXXIII, page 122, année 1913.

1913. A. CALMETTE et L. MASSOL. — *Antigènes et anticorps tuberculeux, réaction d'inhibition.* C.-R. Soc. de Biol. tome LXXV, page 160, 26 juillet 1913.

1916. — *Les anticorps tuberculeux et leur rôle dans la défense de lorganisme contre l'infection tuberculeuse.* Bulletin de l'Institut Pasteur, 1916, Revue, page 33.

1921. ..... et A. BOQUET. — *Sur les sensibilisatrices tuberculeuses.* C.-R. Académie des Sciences - tome LXXIII, 21 novembre 1921, page 529.

1901. G. CARRIÈRE (de Lille). — *Le sérodiagnostic de la tuberculose.* C. R. Soc. de Biol., 6 juillet 1901, page 746.

1921. L. CARRÈRE (de Montpellier). — *La méthode de la déviation du complément appliquée au diagnostic de la tuberculose oculaire* - C.-R. Soc. de Biol. - Tome LXXXX, 22 octobre 1921, page 696.

1922. CRAMPON. — *Réaction de fixation dans la tuberculose à l'aide de l'antigène peptoné B_2 de Calmette et Massol.* C.-R. Soc. de Biol. - Tome LXXXVI, 13 mai 1922, page 1025.

1898. P. COURMONT. — *Action des épanchements des séreuses tuberculeuses ou non sur les cultures de Koch en milieu liquide.* C.-R. Soc. de Biol. 28 Mai 1898.

1900. P. COURMONT. — *Agglutination du B. K. par les sérosités tuberculeuses.* C. R. Société de Biologie, 24 novembre 1900.

1921. — *Comparaison des séro-réactions d'agglutination et de déviation du complément dans la tuberculose pulmonaire.* C.-R. Soc. de Biol., tome LXXXV, 4 juillet 1921, page 457.

1922. — et H. DUMAS. — *Résultats comparés des séro-réactions tuberculeuses (agglutination du bacille tuberculeux et réaction de déviation du complément) au cours et dans la convalescence de la fièvre typhoïde.* C. R. Soc. Biol. tome LXXXVII, 23 décembre 1922, page 139.

1925. P. COURMONT et R. MONZIOLS. — I. - *Résultat des séro-réactions (syphilis et tuberculose) chez les jeunes soldats sains.*

II. - *Comparaison des séro-réactions tuberculeuses de déviation du complément chez 100 jeunes soldats suspects de tuberculose.* Soc. de Biol. Lyon 16 mars 1925 in. C.-R. Soc. de Biol. tome XCII, pages 969-971.

1933. Paul COURMONT. — *Séro-agglutination du bacille de Koch - Valeur semeiologique, diagnostique et pronostique.* Journal médical français, numéro 5, mai 1933.

1914. E. DEBAINS et F. JUPILLE (Hôp. civil de Versailles). — *Sur le séro-diagnostic de la tuberculose. C. R. Soc.* Biol. tome LXXVI, 1914, page 199.

1904. DEMBINSKI. — *Contribution à l'étude de la sensibilisatrice du bacille de Koch.* C.-R. Soc. de Biol., tome LXII, 3 décembre 1904, pages 502-504.

1932. M. DESGEORGES. — *Du pronostic en tuberculose pulmonaire* - Thèse Lyon, 1929 et Journal de Médecine de Lyon 20 octobre 1932.

1920.B. FRIED. — *Séro-diagnostic de la tuberculose chez le vieillard au moyen de l'autigène de Besredka.* C.-R. Soc. de Biol. - Tome LXXXIII, 25 octobre 1920.

1903. J. FROMENT (Lyon). — *Séro-diagnostic de la tuberculose chez le vieillard,* C. R. Soc. de Biol. - Tome LV séance du 12 décembre 1903, page 1603-1604.

1926. G. GELLNER. —*Der werf zur erudiagnose der tuberkulose* (le diagnostic précoce de la tuberculose) Ceutralbt f. Bakt, tome XCIX, 1926, page 234.

1929. Mlle Grotten. — *La richesse des sérums en anticorps tuberculeux, leur valeur dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.* (Strasbourg Médical t. LXXXIX, 29 oct. 1929, p. 509).

1924. F. V. Gutfeld et E. Weigert. — *Zur serodiagnostik der tuberkulose - mettch komplementbindung (le sérodiagnostic de la tuberculose par la réaction de fixation).* Centralbt. f. Bakt. t. XCII, p. 436, 1924.

1902. Ed. Hawthorn. — *De la séroréaction tuberculeuse et sa valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose.* C. R. Soc. de biologie, 27 mai 1902, p. 632.

1902. —— *De la séroréaction tuberculeuse par l'agglutination des cultures liquides homogènes du B. K.* Marseille Médical 1902.

1920. J. Heitz. — *Le phénomène de l'agglutination* (thèse de doctorat en pharmacie), Nancy, 1920.

1928. A.-Ch. Hollande et Mlle G. Crémieux. — *Méthode de numération directe des bacilles de Kock.* C. R. Société de biologie, 9 juin 1928, t. XCIX p. 122.

1932. A.-Ch. Hollande et Mme G. Hollande. — *Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme ; leurs cycles évolutifs.* (Archives de Zoologie expérimentale, t. LXXII, fascicule 6. Mai 1932.

1933. A.-Ch. Hollande et Mlle J. Penn. — *Méthode de recherche des agglutinines et des sensibilisatrices en présence d'un bacille de Kock émulsiomable.* C. R. Soc. de biol. t. CXIII, p. 889, 24 juin 1933.

1920. G. Ichok, L. Goldenberg et B. Fried. — *Réaction de fixation dans le lupus.* C. R. Soc. Biologie, t. LXXXIII, p. 1363. 6 novembre 1920.

1920. G. Ichok. — *Du sérodiagnostic de la tuberculeuse chez le vieillard au moyen de la réaction de fixation.* C. R. Soc. Biol. t. LXXXIII, 27 nov. 1920, p. 1476.

1904. A. Jousset et P. Paraskevopoulos. — *Etude comparative des diverses méthodes de sérodiagnostic de*

la tuberculose. C. R. Soc. Biol., t. LYIII, 24 juin 1904, p. 1063-1065.

1906. Léon KARWACKI et VITOLD BENNI. — *Sur les rapports quantitatifs dans les agglutinations tuberculeuses.* Przeglad Lekarski, n° 33, 1906, p. 578.

1923. George KATZ et Lydia RAKINOWITCH-KEMPNER (Berlin) Spezifishe kutanreaktion, komplementabenkung mit Besredka antigen mit Blutkoperchensenkungs reaktion inn ihrer bedentung für diagnose mid prognose der eungentuberkulose (cutiréaction spécifique, réaction de fixation au moyen de l'antigène de Besredka et sédimentation des globules rouges dans leur relation avec le diagnostic et le pronostic de la tuberculose pulmonaire). Zeitshr. f. Tuberk, t. XXXVIII, p. 401, 1923.

1909. ERNST KREUSCHER. — *Typhus agglutination bei tuberkulose.* Munch. Medic. Woch., t. LVI, 18 mai 1909, p. 1016.

1908. KURT MEYER. — (Inst. hyg. et bact. Univers. Strasbourg. *Neber die Vervendbarkeit der komplementbindungs methode zur diagnose tuberkulosis exsudate (de l'application de la méthode de fixation du complément au diagnostic des exsudats tuberculeux).* Deutsch mediz. Woch. Mai 1908, p. 868-869.

1922. G. KUSS et RUBINSTEIN. — *Réaction de fixation de la tuberculose avec l'antigène de Besredka.* (Revue de la tuberculose, t. III, n° 1 1922, p. 72).

1923. KWASNIENKI et CIVIC. — (Hop. Wirchow, Berlin). *Die komplementbindungs reaktion mit dem antigen von Besredaka ber lungen tuberkulose (de la réaction de fixation au moyen de l'antigène de Besredka dans la tuberculose pulmonaire).* Mediz. Klinik n° 20, 1923.

1912. T. LAIRD. — *Notes in complement fixation in tuberculosis.* Journal of Medical research, t. XXXIII, f. 2, p. 163.175, novembre 1912.

1903. A. LAGRIFFOUL. — *Sérodiagnostic de la tuberculose.* 1903, Montpellier Médical.

1908. H. R. M. Landis. — *Agglutinations studies in tuberculosis* (*Agglutination dans la tuberculose*). Journal of Medic. Research, t. XVIII, f. 1. Mars 1908.

1928. — L. Langeron et H. d'Hour. — *Séroflocculation à la résorcine et réaction de fixation dans la tuberculose* (*Etude chimique*). Revue de la tuberculose, t. IX, octobre 1928, p. 695.

1910. C. Lucibelli (Naples). *Sulli diagnosi della tubercolosi col metodo di Marmorek e su di nuevo mezzo di accertamento di guesta infezione.* (Nueva rivista clinicoterapentico n° 8, 1910).

1909. Alexandre Marmorek. — *Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la déviation du complément.* Presse Médicale, 2 et 6 janvier 1909.

1921. Ch. Massias. — *Le sérodiagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka par le procédé du sérum non chauffé.* C. R. Soc. de Biol., t. LXXXV, 5 juillet 1921, p. 356.

1913. B. Mollers (*Inst. des Maladies infect. « Robert Koch », Berlin*). — *Serologish untersuchungen über den antigengehalt der Kultürlosungen von Tuberkel-bacillen* (*Recherches sérologiques sur la teneur en antigène des cultures des bacilles tuberculeux en milieux liquides*). Deutsche Mediz. Woch, 1913, p. 2460.

1898. Mongour et Buard. — *Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose.* C. R. Société de Biologie. Séance du 10 déc. 1898.

1899. — — *Sur l'agglutination du bacille tuberculeux.* C. R. Société de Biologie. Séance du 1er juillet 1899.

1901. Monnayon. — *De la séroréaction tuberculeuse extemporanée par le procédé du sang desséché.* (Thèse de Médecine, Bordeaux 1901).

1920. B. Mozer et B. Fried. — *La réaction de fixation dans la tuberculose externe au moyen de l'antigène de Besredka.* C. R. Soc. de Biologie, t. LXXXIII. 18 décembre 1920, p. 1591.

1921. L. Nègre et A. Boquet. — *Sur le pouvoir antigénique des extraits méthytiques de bacilles tuberculeux.* C. R. Soc. Biol., t. LXXXIV, 15 janvier 1921, p. 76.

1921. L. Nègre et A. Boquet. — *Recherches sur la valeur antigène des émulsions bacillaires et des extraits éthyliques et méthyliques de bacilles tuberculeux.* Ann. Inst. Pasteur, t. XXXV, Mai 1921, p. 300.

1932. L. Nègre et A. Boquet. — *Le traitement de la tuberculose par l'antigène méthylique.* 1932.

1898. Ch. Nicolle. — *Rapport sur la substance agglutinante des bactéries et le mécanisme de l'agglutination.* C. R. Soc. de biologie, 12 novembre 1898.

1925. Togo Ogawa. — *Untersuchungen über komplementbindung bei tuberkulose 1 mitteihung beziehungen zwischen antigen aussaürefisten Bakterien und seren tuberkuloser (Recherches sur la réaction de fixation dans la tuberculose ; rapports entre l'antigène provenant de bacilles acido-résistants et les sérums tuberculeux).* Zeitsch f. Immunitatsf, t. XLIII, juillet 1925, p. 339.

1926. J. Ozieblowski. — *Le sérodiagnostic de la tuberculose pulmonaire avec l'antigène méthylique de* Nègre *et* Boquet. Soc. polon. de Biol., 23 et 30 juin 1926, in C. R. Soc. Biol., t. XCV, p. 922.

1920. J. Pellier. — (Lab. Microbiologie de Montpellier). *De la réaction de fixation du complément dans la tuberculose,* 1920. Thèse de Médecine.

1928. M. Pinner. — *Further studies on a nonprotein tubercle bacillus antigen. Américan.* Revue of Tuberc., t. XXII, janv. 1928, p. 86-92.

1922. Lydia Rabinowitch et Kempner (Hop. Moab. Berlin). — *Zur serodiagnostik der tuberkulose mit dem. Extrakt. Besredka.* (Deutsch Mediz. Woch, 24 mars 1922, p. 370).

1927. — — (Berlin). *Untersuchungen über die serodiagnose der tuberkulose nach Neuberg-Klopstock inn Vergleiche mit der Besredka methode (Recherches sur le sérodiagnostic de la tuberculose.*

d'après Neuberg et Klopsok et d'après Besredka). Deutsch. Mediz. Woch, 11 février 1927, p. 267.

1922. W. Ray Hodge et M. F. Maclena (Univers. Toronto, Canada). — *The relation ship of lipoïds and proteins to serum - reactions in tuberculosis* (*Rapports des lipoïdes et des protéides avec les séroréactions dans la tuberculose*). Journal of Immunol, t. VII, Mai 1922.

1914. E. Renaux. — *Modifications de la technique du sérodiagnostic de la tuberculose par le procédé de Besredka.* C. R. Soc. de Biol., t. LXXVI, 30 mai 1914 p. 864.

1922. J. Rieux. — *Les enseignements de la réaction de fixation appliquée à la tuberculose* (*Antigène de Besredka*). Journal Médical français, t. XI, n° 9. Septembre 1922.

1916. C. Ronner et V. Berger. — *Zur behandlung der Tuberkulose mit partial antigenen nach Deycke et Much* (Deuto, meth. Woch, t. XLII, 25 mai 1916, p. 622.

1921. Rouslacroix. — *Réaction de fixation avec antigène tuberculeux de Besredka.* C. R. Soc. Biol., t. LXXXVI, 20 décembre 1921, p. 53.

1921. J. Rieux et Mlle Bass (Val de Grâce et Institut Pasteur). — *Réaction de fixation* (*antigène de Besredka*) *et tuberculose* (Annales de l'Institut Pasteur, t. XXXV, p. 378).

1905. G. Sabaréanu et Salomon. — *Contribution à l'étude de la séroréaction de la bacillo-tuberculose* (Méthode Arloing et Courmont). Revue de Médecine, 10 juillet 1905, p. 324.

1925. M. Salomon et J. Valtis. — *Recherche comparative des anticorps et de l'antigène tuberculeux dans le sang et les liquides pleuraux.* C. R. Soc. de Biol., t. XCIII, 7 mai 1925, p. 1145.

1924. Th. Schlossberger, M. Susena, O Hartoch et R. Prigge. — *Neberdie Bramchbent der komplementbindung mit verschiedeneun antigenem für die diagnostik der tuberkulose* (*Valeur de la réaction*

de fixation avec divers antigènes pour le diagnostic de la tuberculose). Tagmig der Deutsch, f. Mikrob, in Centrablt, f. Bakt, I, t. XCIII 1924, p. 59.

1927. SCHULTE-TIGGER. — *Die Branchbarkeit der antigen Von Neuberg und klopstock fur die komplementbindung probe die Tuberkulose (De l'antigène de Neuberg et Klopstock pour la réaction de fixation dans la tuberculose)*. Klinishe Woch, 12 mai 1927, p. 500.

1923. A. SELLERS. — *Complement fixation test in tuberculosis*. British Medic. Journal, 22 sept. 1923, p. 497.

1921. L. SÉVI. — *Le dépistage de la tuberculose chez l'enfant au moyen de la réaction de déviation*. Presse Médicale n° 49, 1921.

1924. S. SILBERSTEIN (Université de Kônigsberg). — *Serologishen nachweis der tuberkulose nushesonden mit denn verfalmen nach v. Wassermann. (Séroréaction de la tuberculose, surtout d'après le procédé de Von Wassermann)*. Deutsch mediz. Woch, 23 mai 1924, p. 675.

1909. SIMON et HANS. — *Recherche des anticorps tuberculeux dans le sérum humain par la méthode de déviation du complément*. Réunion biologique de Nancy des C. R., Soc. Biol., t. LXVI, p. 401, 16 avril 1909.

1908. A. SLATINEANO et DANIELOPOL. — *Sérums antituberculeux et déviation du complément*. Réunion biol. de Bucarest, in C. R., Soc. de Biol., t. LXIV, p. 772, 16 avril 1908.

1915. A. M. STIMSON (Washington). — *Complement fixation in tuberculosis*. Unit. States Public Health, Service Hygienic, Laboratory, Bull. n° 101, août 1915, p. 7 à 28.

1925. Carl THOMAS (Chir. infant. Dusseldorf). — *Ueber die beatendung der Besredkashen Tuberkulose reaktion, insber im Vergleich, zn der Von Wassermamsshen (De la valeur de la réaction à la tuberculose de Besredka surtout par rapport à celle de von Wassermann.)* Zeitsch. f kinderheilkunde, t. XXXIX, p. 205-213, 1925.

1921. A. Urbain et B. Fried. — *De la spécificité de l'antigène tuberculeux de Besredka.* Ann. Inst. Pasteur, t. XXXV, p. 294. Mai 1921.

1922. J. Valtis. — *Pouvoir antigène des bacilles diphtériques dans la réaction de fixation de la tuberculose.* C. R. Soc. Biol., t. LXXXVIII, 21 octobre 1922, p. 947.

1922. J. Valtis. — *Pouvoir antigène des bacilles paratuberculeux dans la réaction de fixation à la tuberculose.* C. R. Soc. Biologie, t. LXXXVII, 11 novembre 1922, p. 1030.

1925. — *Réaction de fixation du complément. Méthode rapide appliquée au diagnostic de la tuberculose.* Annales de l'Institut Pasteur, t. XXXIX. Avril 1925, p. 365.

1916. Alan C. Wards, G. E. Buschnell et Cabel Hadoloux (Hopital Fort Bayard, Mexique). — *Complement fixation in tuberculosis with « partial antigenes » of Deycke et Much,* Journal of Immumol, t. II, avril 1916, p. 301-324.

1923. A. V. Wassermann (Ins. therap. exper. Berlin Dahlems). — *Neber experimentelle grundlagen für enne spezifishe serodiagnostik auf aktive tuberkulose (Bases expérimentales devant servir au serodiagnostic de la tuberculose en activité). Deutsche* mediz. Woch, 9 mars 1923, p. 303-308.

1925. Nobukrishi Watanake (Inst. Bakter. Hop. Moabit, Berlin). — *Untersuchurgen über komplementablenkung bei tuberkulose mit dem Besredka und Wassermann antigen. (Recherches sur la déviation du complément dans la tuberculose au moyen des antigènes de Besredka et de Wassermann).* Zeitsch f. Tuberkulose, t. XLII, p. 45. 1925.

1904. A. E. Wright et Stewart R. Douglas. — *On the acton exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids and on the elaboration of protection elements in the human organism in réponse to inoculation of a tubercle vaccine.* Saucet, t. CLXVII, 22 octobre 1904, p. 1138.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à la recherche de l'Agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux

par Mlle CAMBOULIVES, Ellen.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 9 *Avril* 1934

Le Professeur,
Dr ASTRUC.

Vu :

Montpellier, le 10 *Avril* 1934,

Le Doyen,
FONZES-DIACON.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 12 *Avril* 1934,

Le Recteur,
TAILLIART.